

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Charles de SALLES de HYS

Né le 30 septembre 1942 à BAMAKO (Mali)

Interne du C.H.R. d'ORLEANS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 JUIN 1971

**INTOXICATION AIGUE PAR LE GLUTETHIMIDE
ETUDE COMPARATIVE DES DIFFERENTES METHODES
D'EPURATION RENALE ET EXTRA-RENALES**

(A propos de 40 observations)

Président : M. M. GAULTIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Charles de SALLES de HYS

Né le 30 septembre 1942 à BAMAKO (Mali)

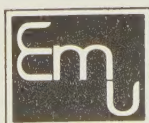
Interne du C.H.R. d'ORLEANS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 JUIN 1971

**INTOXICATION AIGUE PAR LE GLUTETHIMIDE
ETUDE COMPARATIVE DES DIFFERENTES METHODES
D'EPURATION RENALE ET EXTRA-RENALES
(A propos de 40 observations)**

Président : M. M. GAULTIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A nos Parents

A ma Soeur

A mes Frères

A ma Grand'Tante

A ceux qui me sont chers,

En témoignage de mon Affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550419_0006

A Notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M. GAULTIER
Professeur de Chaire à la Clinique Toxicologique

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence
de cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos dévoués
remerciements pour l'attention qu'il nous a toujours portée,
et l'assurance de notre respectueuse gratitude.

A Madame le Docteur M.L. EFTHYMIU,
qui nous a inspiré le sujet de cette Thèse

Elle nous a accueilli d'emblée avec extrême gentillesse
et bonté. Elle a su nous guider tout au long de nos quatre
ans de présence en Réanimation et à la Réponse Téléphonique
Toxicologique, à l'Hôpital Fernand Widal,

Qu'elle veuille bien recevoir ici , le témoignage d'une
respectueuse et profonde amitié.

A Monsieur le Docteur J.P. FREJAVILLE,
Il nous a fait aimer la Médecine de Réanimation

A Mademoiselle le Docteur PEBAY-PEYROULA,
Elle nous a prodigué ses conseils pour notre étude.

A Madame le Docteur C. BISMUTH,
Elle nous a fait connaître les problèmes métaboliques.

A Mademoiselle le Docteur F. MELLERIO,
Elle a accepté de nous guider dans sa spécialité,

En témoignage de notre reconnaissance,
pour l'Enseignement reçu à l'Hôpital Fernand WIDAL de leur part.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux;

Monsieur le Professeur LAMOTTE

Monsieur le Professeur Agrégé MATHIVAT

Monsieur le Professeur GAULTIER

Monsieur le Professeur FAUVERT

Monsieur le Professeur BARBIZET

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Professeur Agrégé SELIGMAN

Monsieur le Professeur THIEFFRY

Monsieur le Professeur Agrégé HUAULT

Aux Médecins Réanimateurs de la Clinique Toxicologique, :

C. BISMUTH

B. CHRISTOFOROV

M. L. EFTHYMIU

J.P. FREJAVILLE

J.C. GLUCKMAN

F. PEBAY-PEYROULA

N. PREDINES

J. D. RAIN

C. SICOT

C. SRAER

J. D. SRAER

A Madame la Surveillante, aux Infirmières et Infirmiers, au Personnel Soignant du Service de Réanimation de la Clinique Toxicologique.

A Monsieur le Docteur P. PICARD

A Monsieur le Professeur Agrégé C. POUJOL

Qu'ils trouvent ici nos remerciements pour l'accueil
qu'ils nous ont réservé lors de notre séjour au Service
d'Urgence et Soins Intensifs de l'Hôpital d'Instruction
des Armées du Val de Grâce.

A Monsieur le Docteur G. DUCHESNE,

Médecin-chef du Service de Réanimation de l'Hôpital
International de l'Université de Paris,

Il a bien voulu nous proposer de travailler à ses côtés,
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnais-
sance pour l'accueil, l'enseignement, l'attachement qu'il
a bien voulu nous accorder.

A Monsieur le Docteur B. HERMAN,

Médecin-Assistant de l'Hôpital International de
l'Université de Paris,

Il nous a prodigué ses conseils, son expérience, son
amitié,

Qu'il en soit profondément remercié ici.

A mes Collègues, Médecins-Réanimateurs,

Rencontrés au S.U.S.I., à l'Hôpital du Val de Grâce, et
au Service de Réanimation de l'Hôpital International de
l'Université de Paris,

En témoignage d'amitié.

A Monsieur P.J. MORLE,

Directeur du Centre Hospitalier Régional d'Orléans

En témoignage de ma reconnaissance

A nos Patrons du C.H.R.O.

Monsieur le Docteur C. PHELINE,

Il nous a enseigné la Neurochirurgie

Monsieur le Docteur C. GUEVELER

Médecin Chef du Service de Réanimation et Urgences

Il nous a appris dans son service, la Médecine d'Urgence
ainsi que l'attitude de synthèse et de critique dans la
pratique de la Réanimation.

Il nous a confirmé dans notre orientation médicale et nous
a apporté son appui à plusieurs reprises,

Qu'il reçoive le témoignage de notre amitié et de notre
fidèle reconnaissance.

Au Docteur M. CAMI,

A mes Collègues, Internes dans le Service de Réanimation et
Urgences du C.H.R.O.

A Madame la Surveillante, aux Infirmières et Infirmiers, au Personnel
Soignant du service.

En témoignage de notre attachement pour
leur amicale collaboration et le travail
réalisé ensemble.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. CARA

Il a bien voulu nous accepter dans son Département d'Anesthésie - Réanimation à la Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades

A Madame le Docteur M. ECHTER

A Mademoiselle le Docteur F. COPPER-ROYER

A Monsieur le Docteur C. DEBRAS

Aux Médecins Anesthésiologistes de l'Hôpital BOUCICAUT

Qu'ils soient remerciés pour l'enseignement qu'ils nous dispensent avec enthousiasme.

A mes amis.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - LE MEDICAMENT

- 1 - Historique
- 2 - Formule
- 3 - Caractéristiques physiques
- 4 - Absorption - Métabolisme - Excrétion
- 5 - Actions pharmacologiques
- 6 - Utilisation thérapeutique
- 7 - Identification et Dosages
- 8 - Toxicité :
 - a) - chez l'animal
 - b) - chez l'homme

III - ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DE 40 OBSERVATIONS D'INTOXICATIONS

A - Analyse des dossiers :

- 1 - Méthode
- 2 - Matériel d'étude
- 3 - Définition des stades cliniques du coma, utilisé à la clinique toxicologique
- 4 - Classification des Intoxications en 3 groupes en fonction du stade clinique du coma

5 - Considérations générales :

- a) - age
- b) - sexe
- c) - terrain
- d) - les toxiques associés
- e) - le délai écoulé entre la prise du toxique et l'arrivée en réanimation

B - Etude du premier groupe : Observations n° 1 à 18

- 1 - Présentation
- 2 - Tableaux
- 3 - Discussion

C - Etude du deuxième groupe : observations de 19 à 31

- 1 - Présentation
- 2 - Tableaux
- 3 - Discussion

D - Etude du troisième groupe : observations n° 32 à 40

- 1 - Présentation
- 2 - Tableaux
- 3 - Relation des 9 observations
- 4 - Discussion thérapeutique concernant l'épuration du toxique

E - Synthèse de l'Etude

- 1 - Etat neurologique
- 2 - Etat ventilatoire
- 3 - Etat circulatoire
- 4 - Etat rénal
- 5 - Les modifications thermiques
- 6 - Les atteintes diverses
- 7 - Les modifications de l'Electro-encéphalogramme
- 8 - Les variations des constantes biologiques
- 9 - Conclusion

IV - LES TECHNIQUES D'EPURATION RENALE ET EXTRA RENALES

A - Historique

B - Le traitement évacuateur :

- 1 - Le lavage gastrique
- 2 - Aspiration gastrique
- 3 - Lavage gastrique huileux
- 4 - Drainage biliaire

C - Les techniques d'épuration :

- 1 - Rénale : la diurèse osmotique forcée
- 2 - Extra rénales, en phase aqueuse :
 - a) - la dialyse péritonéale,
 - b) - l'hémodialyse
- 3 - Extra rénales, en phase lipidique :
 - a) - Réalisation technique
 - b) - Expérimentation
 - c) - Utilisation thérapeutique
 - d) - Comparaison avec les autres techniques
- 4 - L'hémoperfusion en circulation extra corporelle :
 - a) - Méthode
 - b) - Technique
 - c) - Résultats expérimentaux
 - d) - Application en thérapeutique

D - Discussion des méthodes proposées

V - CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

Le Glutéthimide, ou alpha-éthyl alpha-phényl-glutarimide, commercialisé sous le nom de DORIDENE [®], fabriqué par les laboratoires C I B A , fut introduit dans l'arsenal thérapeutique en 1954 aux Etats-Unis, puis en Europe comme agent hypnotique et sédatif.

A cette époque, il offrait un progrès, en procurant un état de sommeil voisin de celui créé par les barbituriques, mais il n'avait pas les inconvénients de beaucoup d'entre-eux. Il fut très rapidement l'un des hypnotiques les plus prescrits dans les pays Anglo-Saxons.

Bientôt, le tableau de l'intoxication aiguë par le Glutéthimide devint familier aux Centres Anti-Poisons américains. MAC BAY et KATSAS en 1957, publient les premiers cas, d'évolution mortelle. Les problèmes thérapeutiques posés lors des surdosages accidentels ou volontaires aigus s'étant révélés différents de ceux posés par les intoxications barbituriques, plusieurs auteurs se sont alors orientés vers les traitements par épuration extra-rénale. MAHER et SCHREINER, DE MYTTENAERE et Collaborateurs, DOYLE, CHANDLER, MADDOCK et BLOOMER, HORLER et ROWELL, PIERING aux Etats-Unis, ROCHE et Collaborateurs, TRAEGER et Collaborateurs, en France en furent les pionniers.

En 1961, à Paris, l'intoxication par le Glutéthimide est le sujet de deux thèses : GOMEZ-LOPEZ étudie 13 cas, tandis que PECHON en cite 7.

En 1962, MAHER et SCHREINER, dans un long article, analysent 22 cas qu'ils comparent aux 68 cas déjà publiés dans la littérature médicale et codifient dans leur travail les indications thérapeutiques.

A la même époque, JACOBZINER et RAYBIN, au Centre Anti-Poison de NEW-YORK, publient 62 cas d'intoxication.

En 1964, en France, le traitement par les stimulants centraux jusqu'alors assez largement employés, est progressivement et définitivement remplacé par une thérapeutique systématique à double visée : assurer l'élimination du toxique par épuration rénale en créant une diurèse osmotique et lutter contre l'insuffisance respiratoire aiguë de tout coma grave par la ventilation contrôlée en pression positive intermittente.

Pour les auteurs américains, le seul traitement efficace fut très longtemps l'épuration extra-rénale associée aux stimulants centraux, l'indication de ventilation contrôlée étant beaucoup moins large.

En 1965, SHINABERGER, GINN, MANN et Collaborateurs, expérimentent une nouvelle technique d'épuration en utilisant un liquide, l'huile de soja ou l'huile de coton, soit comme liquide de dialyse péritonéale, soit comme liquide de bain d'hémodialyse, en n'apportant que de minimes modifications aux appareils d'épuration déjà existants. En 1968, ces auteurs publient des succès thérapeutiques certains.

En 1968, DE MYTTENAERE, MAHER, SCHREINER, proposent l'hémo-perfusion sur colonne épurative spécifique en circulation extra-corporelle.

En 1968, CHAZAN et COHEN, à New-York, remettent en cause l'épuration extra-rénale par comparaison aux méthodes utilisées en Europe.

En octobre 1970, au Congrès annuel de l'Académie Américaine de Toxicologie, CHAZAN et GARELLA, lors d'une communication, révèlent que l'indication d'épuration extra-rénale est rarement nécessaire et se posent le problème de son efficacité par rapport aux thérapeutiques générales de réanimation.

Nous nous proposons d'étudier les 40 dossiers d'intoxications par le Glutéthimide, aiguës et chroniques, de malades hospitalisés au Secteur de Réanimation de la Clinique Toxicologique de Notre Maître, le Professeur GAULTIER, depuis 1961, et de confronter nos résultats à ceux déjà publiés.

- LE MEDICAMENT -

I.- HISTORIQUE.-

D'abord expérimenté sous la référence C 11511, puis introduit en Thérapeutique en 1954, le glutéthimide, ou DORIDENE *, fabriqué par les Laboratoires CIBA (1), fut très rapidement l'un des hypnotiques les plus prescrits aux Etats-Unis. Il y est encore, et est utilisé en comprimés à trois dosages : 125 mg, 250 mg, 500 mg.

En France, la présentation en comprimés est dosée à 250 mg. Une boîte contient 20 comprimés à 250 mg soit 5 grammes au total, ce qui représente une relative sécurité.

L'utilisation fut suffisamment large aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en France, dans les autres pays Européens et Anglo-saxons, pour que sa toxicité aiguë soit largement connue des Centres Anti-Poisons dès 1955. En France, quoique moins répandu, il fut prescrit de manière assez large jusque vers 1967-1968, années où d'autres produits furent introduits en Thérapeutique.

La fréquence des intoxications par le glutéthimide s'abaisse ainsi depuis cette époque et pour l'année 1970, il y a eu moins de 5 cas hospitalisés à la Clinique Toxicologique pour ce type de surdosage, isolé ou associé.

II.- FORMULE.-

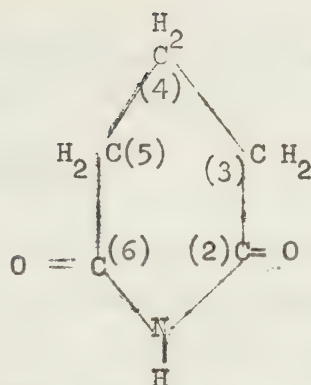
A l'origine, le glutéthimide répondait à une tendance de la thérapeutique psychiatrique : celle qui visait à corriger les perturbations psychiques par des substances pharmacologiques, proches des métabolites physiologiques du système nerveux.

L'acide Glutarique constitue un corps, jouant un rôle important dans de nombreux métabolismes trophiques du Neurone. Il répond à la formule suivante :



Les chercheurs de CIBA en ont tiré l'Imide :

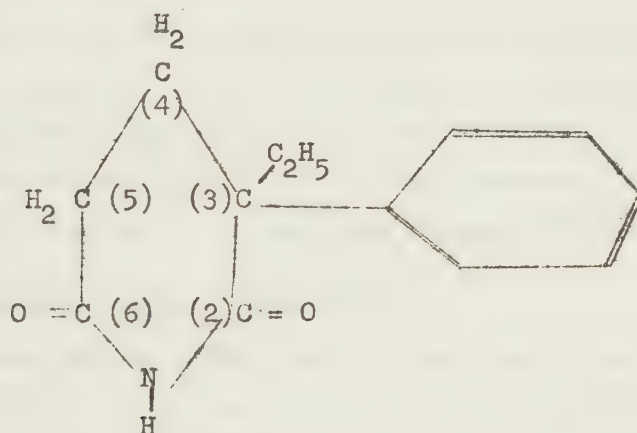
(1) - Nous remercions vivement les Laboratoires CIBA pour l'attention qu'ils nous ont portée, et pour la documentation qu'ils ont bien voulu nous fournir.



Selon la nomenclature chimique, l'Imide ou Glutarimide, est désigné par le nom suivant :

2 - 6 - Dioxopipéridinedione

En saturant le Carbone (3) par des radicaux éthyl et phényl, on obtient le glutéthimide :

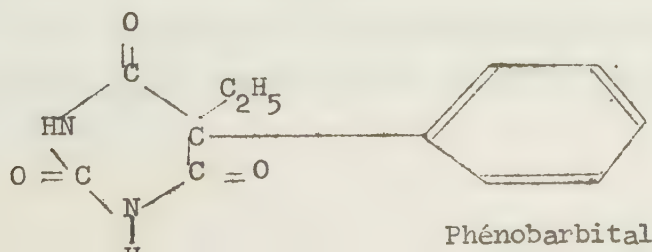


La Nomenclature chimique retient trois synonymes pour cette formule :

- Ethyl-3, Dioxo-2-6, Phényl-3, Pipéridine
- Ethyl-2, Phényl-2, Glutarimide
- 3-Ethyl, 3-Phényl, 2-6-Pipéridinedione.

Le mérite de la synthèse de cette molécule revient à trois Chercheurs Suisses : GROSS, TRIPOD, MEIER.

Il s'agit d'une molécule de structure proche de celle du Phénobarbital de formule :



Phénobarbital

La molécule du Glutéthimide est également voisine de la Thalidomide ou Alpha-phtalimido-glutarimide.

III.- CARACTERISTIQUES PHYSIQUES :

C'est une poudre cristalline, inodore, insipide ou amère selon la quantité, très peu soluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme, soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, assez soluble dans l'éther de pétrole.

Son poids moléculaire est de 217,3.

Son point de fusion se situe à 85 Degrés Centigrades.

Lors de sa synthèse, le mélange obtenu est racémique et contient les deux Stéréoisomère D et L.

Sa solution dans l'alcool présente un maximum d'absorption dans l'Ultra-Violet à 251 millimicrons, et 263 millimicrons.

En milieu alcalin, où il est facilement hydrolysé dans sa solution alcoolique, par l'intermédiaire d'hydroxyde de potassium, un maximum d'absorption dans l'Ultra-Violet apparaît à 253 millimicrons et un minimum à 223 - 225 millimicrons. Cette scission hydrolytique en milieu alcalin conduit classiquement à un dérivé de l'acide hydroxamique, si on a ajouté auparavant de l'hydroxylamine on obtient un complexe ferrique, de coloration rouge, au terme de la réaction.

IV.- ABSORPTION - METABOLISME - EXCRETION.-

Le métabolisme du glutéthimide a été étudié par les chercheurs de CIBA, KEBERLE, HOFFMAN et Collaborateurs en Suisse; par BENHARD et Collaborateurs aux Etats-Unis qui ont utilisé une molécule marquée au carbone radioactif 14 C.

1.- Absorption

Après administration orale, l'absorption gastro-intestinale du glutéthimide est irrégulière, à cause de la très faible solubilité du produit. La molécule traverse cependant rapidement la barrière de diffusion, grâce à son coefficient de partition lipidique élevé, au niveau des tissus gras. Les concentrations dans le cerveau et les tissus hautement vascularisés augmentent très rapidement, puis diminuent lentement avec redistribution dans les tissus moins irrigués.

Après administration d'une dose unique de Glutéthimide radio-actif, marqué au 14 C, on trouve une activité radioactive considérable dans le contenu intestinal, probablement liée à une absorption lente et une excrétion biliaire;

ce phénomène d'excrétion biliaire réalise un cycle entéro-hépatique qui a été l'objet de nombreuses études et de thérapeutiques conséquentes tel le drainage biliaire.

Pour BERHNARD et Collaborateurs, 15 heures après l'absorption, on constate les résultats suivants :

- 40 % du produit a été éliminé de l'organisme
- 34 % reste dans l'intestin
- 0, 1 à 1 % dans la moelle épinière et le cerveau
- le reste soit 26 à 27 % est distribué dans les tissus.

Du gaz carbonique radioactif est éliminé par voie pulmonaire pendant l'expérience dans la proportion de 2 % à 4 % du gaz carbonique total éliminé.

En suivant l'évolution de l'élimination, ces auteurs ont retrouvé 11,8 % d'activité dans les fécès et 80 % dans les urines, et ceci jusque 60 heures après le début de l'expérience.

La demi-vie biologique de la molécule est approximativement de 26 heures.

En expérimentation, après administration de 1 gramme per os, la concentration sanguine en dérivés est de 0,66 mg/100 ml, puis diminue progressivement pour atteindre 0,13 mg/100 ml, 48 heures plus tard. La concentration dans l'urine en métabolites est alors de 10 mg par litre avec élimination urinaire horaire de 1 à 3 mg par heure. Nous verrons plus loin les chiffres trouvés par GRIEVESON et GORDON lors d'une autres expérimentation.

Après administration parentérale, le glutéthimide est retrouvé dans les tissus gras en moins de 20 minutes, mais ne s'y accumule pas.

2.- Métabolisme.-

Après absorption gastro-intestinale et passage dans le sang, 98 % de la dose ainsi apportée à l'organisme est hydroxylée dans le foie et subit des voies métaboliques différentes selon le stéréoisomère.

Le terme de l'hydroxylation de la molécule puis de réactions de réduction et de glucuro-conjugaison est l'obtention de quatre dérivés : deux glucuronides, l'alpha-phényl-glutarimide et l'alpha-phényl-alpha-éthyl-glutaconimide.

Ces dérivés sont solubles dans l'eau, surtout les deux glucuronides.

Le seul dérivé à action sédative et hypnotique est l'alpha-phényl-alpha-éthyl-glutaconimide. Seulement 2 % du glutéthimide hydroxylé dans le foie donne ce dernier dérivé hypnotique.

METABOLISME du
D-GLUTETHIMIDE

Hydroxylation
en (5)

Glucuro-
conjugaison

Glucuronide

Réduction
en 4-5

Alpha-Phényl-
alpha-Ethyl-
Glutaconimide

Déméthylation

Alpha-Phényl
Glutarimide

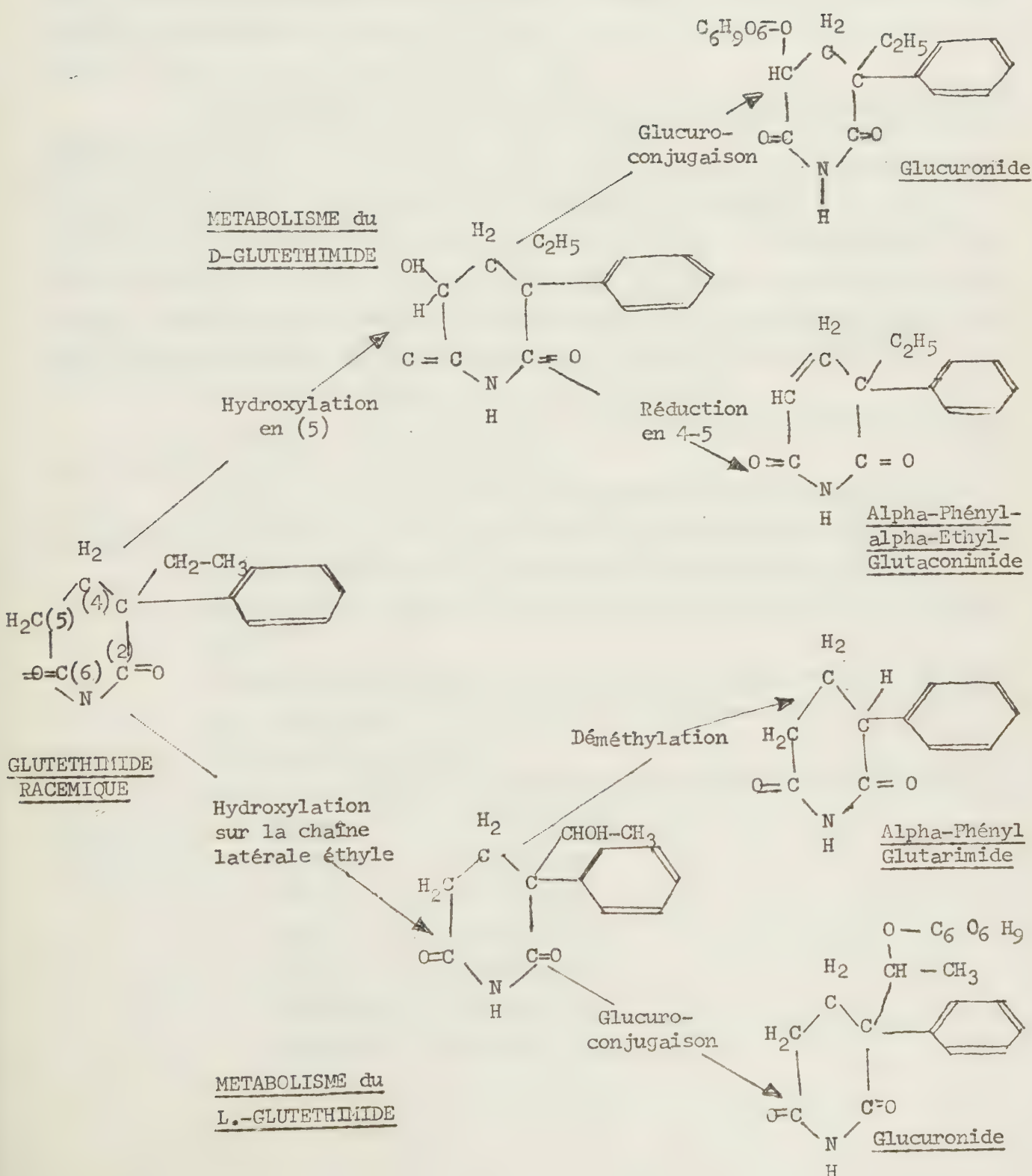
Hydroxylation
sur la chaîne
latérale éthyle

Glucuro-
conjugaison

Glucuronide

METABOLISME du
L.-GLUTETHIMIDE

GLUTETHIMIDE
RACEMIQUE



Le métabolisme hépatique du mélange racémique est différent pour les deux stéréoisomères, comme nous l'avons déjà dit. Examinons les deux voies métaboliques :

a) La forme D est hydroxylée sur le carbone (5) et donne un dérivé qui est lui-même, en grande partie glucuro-conjugué par l'intermédiaire du radical - OH fixé sur le carbone (5). Le reste est réduit et donne l'alpha-phényl-alpha-éthyl-glutaconimide, molécule possédant une double liaison sur le noyau, autrefois imide, entre les carbones (4) et (5).

b) la forme L est hydroxylée sur la chaîne latérale éthyle, le dérivé obtenu possédant alors une fonction alcool secondaire. Ce dernier produit est, lui aussi, glucuro-conjugué pour sa plus grande partie sur la chaîne latérale éthyle; le reste est déméthylé et aboutit à l'alpha-phényl-glutarimide.

Le métabolisme intra-hépatique aboutit ainsi à la formation de trois dérivés hydrosolubles dénués d'effet sédatif, et d'un dérivé possédant une action certaine hypnotique et sédative, également hydrosoluble. On ne peut qu'être frappé par la ressemblance des dérivés obtenus avec la molécule de Phénobarbital.

Les dérivés sont tous éliminés dans les urines.

Le taux de 2 % de dérivé actif est insuffisant pour expliquer à lui seul l'activité hypnotique du glutéthimide.

Quel que soit le résultat du métabolisme la répartition tissulaire des dérivés du Glutéthimide est inégale. MAHER et SCHREINER citent le cas suivant :

- Malade ayant ingéré 20 grammes de Glutéthimide soit 270 mg/kg
- Premier taux sanguin, à la 24ème heure de l'intoxication : 5,5 mg/100 ml.
- L'épuration extra-rénale par dialyse péritonéale est mise en route à la 26ème heure de l'intoxication. Le malade décède à la 29ème heure de l'intoxication.
- En post-mortem, le glutéthimide était trouvé aux taux suivants :

- Sang	=	2,3 mg/100 ml
- Muscle	=	3,4 mg/100 g
- Rate	=	3,0 mg/100 g
- Rein	=	3,1 mg/100 g
- Foie	=	7,5 mg/100 g
- Cerveau	=	6,1 mg/100 g
- Graisse	=	20,0 mg/100 g

Nous verrons plus loin que le taux du liquide céphalo-rachidien est approximativement 60 à 70 % de celui du sang quelle que soit la dose ingérée.

A travers cet exemple, nous remarquons combien est importante la séquestration du toxique dans les tissus gras, le cerveau et le foie. Ces résultats ont été le fondement des expérimentations d'épuration extra-rénale que nous verrons plus loin.

3.- L'excrétion.-

L'excrétion urinaire est d'environ 80 à 90 % de la dose ingérée, le reste étant éliminé par les fèces.

L'excrétion urinaire est lente, aussi lente sinon beaucoup plus que celle du méprobamate. Soixante heures après l'ingestion de glutéthimide à dose thérapeutique, on en retrouve encore dans les urines.

Lors d'une diurèse osmotique forcée neutre avec mannitol, DE MYTTENAERE, SCHOENFELD et MAHER ont déterminé la clearance du glutéthimide, qui croît avec l'augmentation du débit urinaire avec les chiffres suivants :

Clearance	Débit urinaire
5 ml / mn	2 ml / mn
8 ml / mn	3 ml / mn
15 ml / mn	4 ml / mn
20 ml / mn	10 ml / mn

Lors d'une polyurie osmotique, l'alcalinisation sera inutile puisque le p K du glutéthimide est égal à 11, le pH urinaire physiologique ne pouvant être à ce niveau.

V.- ACTIONS PHARMACOLOGIQUES.-

Elle a été étudiée sur plusieurs animaux, par GROSS et Collaborateurs, par TURRIAN et GROSS, par KEBERLE, HOFFMAN et collaborateurs; chez l'homme, par BERHNARD et Collaborateurs, par LADWIG, par COIRAULT et collaborateurs.

1.- Les effets centraux :

a - l'action sédatrice.

Elle a été étudiée chez la souris, le lapin, le chien.

- Chez la souris :

Une dose supérieure à 50 mg/kg est indispensable pour voir apparaître les premières manifestations de l'action sédatrice qui devient nette à partir de 100 mg/kg. Des troubles atoxiques et un affaiblissement des réflexes posturaux peuvent être facilement appréciés en observant le comportement de l'animal sur un balancier de verre tournant lentement.

- Chez le lapin :

Pour une dose de 100 mg/kg, l'effet sédatif est beaucoup plus marqué.

- Chez le chien :

Administré par sonde gastrique à la dose de 100mg/Kg, le glutéthimide provoque un certain état de somnolence, variable d'un animal à l'autre. Il s'agit d'un état de somnolence vraie et non d'un sommeil anesthésique. L'animal est dans un état de sommeil facile à interrompre par la moindre stimulation. L'état de somnolence est précédé d'un certain degré d'ataxie, suivi d'une posture de repos. Au bout de 5 à 6 heures, l'animal est parfaitement réveillé.

B - L'effet anticonvulsivant

Le glutéthimide possède une certaine inhibition sur les phénomènes convulsifs.

Des expérimentations effectuées d'abord sur la souris, puis sur le lapin et le chien ont montré que le glutéthimide administré par voie orale, inhibait les convulsions provoquées par le pentaméthylène tétrazol, par le bémégride, par l'électrochoc.

Le glutéthimide a un effet inhibiteur sur les crises audiogènes induites par des excitations sonores, expérimentation dont les modalités techniques ont été codifiées par MORIN.

Cet effet anticonvulsivant a été essayé en fait à rebours.

Lors de la thérapeutique par stimulants centraux instituée dans les comas par intoxication aiguë au glutéthimide, beaucoup d'auteurs ont prescrit le bémégride comme antidote. Cette thérapeutique a été maintenant abandonnée.

2. - Action sur la circulation et la respiration.-

L'injection de 50 à 100 mg, en suspension, au lapin n'est suivie d'aucun retentissement notable ni sur la pression artérielle, ni sur la respiration.

3.- Action antipyrétique.-

La pyrexie provoquée chez le lapin par des toxines d'*Escherichia Coli* est sensible au Glutéthimide. Utilisée à raison de 50 à 100 mg/kg, la préparation est douée d'un net effet antipyrétique d'environ 1 à 2 degrés centigrades, effet d'ailleurs parallèle à l'action sédatrice particulièrement évidente dans cette espèce animale.

4.- Action sur la moëlle osseuse.-

On a recherché chez le lapin recevant 50 mg/kg par jour de glutéthimide par voie orale, l'action sur la moëlle osseuse. La numération quotidienne des leucocytes pendant 20 jours n'a montré aucune altération de nature toxique pendant ou après traitement.

5.- Action sur la gestation :-

Etudiée par TUCHMANN-DUPLESSIS et Collaborateurs chez le lapin : aucun effet tératogène n'a été noté. Il est à remarquer que la molécule de glutéthimide est très voisine de celle de la Thalidomide.

En clinique humaine, cet hypnotique a été prescrit chez des femmes enceintes, à tous les mois de la grossesse sans aucune malformation signalée.

6.- Action sur le tracé électro-encéphalographique :-

Une étude a été pratiquée par LADWIG. Chez 50 sujets ayant ingéré 500 mg de Glutéthimide, le sommeil fut ainsi obtenu, dans 58 % des cas immédiatement et pendant moins de deux heures en moyenne. L'auteur a constaté :

- à l'induction du sommeil une activité régulière de 3 à 5 cycles/seconde puis apparition de "spindles" à 14 cycles/seconde.
- 13 fois sur 50 soit 5 sujets normaux et 8 présentant des tracés suspects, des anomalies furent notées : ondes lentes, pointes, bouffées d'activité rapide de 20 à 30 cycles/seconde, surtout frontale.
- 14 sujets eurent quelques troubles : sensation de fatigue, somnolence de longue durée, impression d'avoir été drogués.
- 1 sujet est devenu logorrhéique pendant quelque temps.

7 - Action biologique :

Aucune modification n'a été rapportée aux doses thérapeutiques si ce n'est pour COIRAULT et Collaborateurs, qui ont pratiqué une expérimentation complète à l'Hôpital du Val de Grâce, une élévation globale de toutes les fractions protidiques du plasma.

VI - UTILISATION THERAPEUTIQUE :

C'est un hypnotique d'action courte, donnant pendant 4 à 8 heures un sommeil satisfaisant.

Ses indications sont celles de tous les hypnotiques barbituriques et non barbituriques. En cas d'allergie aux barbituriques, il peut les remplacer sans modification de la qualité du sommeil.

Il est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans.

Il possède des effets sédatifs, analgésiques, anticonvulsivants, et antitussifs.

Aux Etats Unis, trois dosages existent : 125 mg, 250 mg et 500 mg.

En France, seul le dosage à 250 mg est mis en vente.

GLATT, NOCETI et Collaborateurs, MATLIN, COIRAULT et Collaborateurs ont rapporté la valeur du glutéthimide comme thérapeutique de fond pour différents groupes de malades, neurotoniques, alcooliques, psychotiques, malades en période pré et post-opératoires, insomniaques, coronariens.

Pour GOODMAN et GILMAN, la dose hypnotique est de 500 mg. Elle peut être répétée si nécessaire, mais après intervalle de 4 heures, la dose sédatrice pour les mêmes auteurs est de 125 mg à 250 mg, 3 à 4 fois par jour.

Les effets secondaires sont rares : - céphalées, vertiges,

- anorexie

- éruptions cutanées,

- prédominance d'effets anticholinergiques, avec mydriase,

diminution des sécrétions salivaires, diminution de la mobilité intestinale atonie vésicale.

En clinique humaine, comme chez l'animal, il a été observé une action dépressive sur le système nerveux central, et sur le système nerveux autonome. A doses modérées chez l'animal, on a noté une diminution du niveau de réponse aux stimuli.

Chez l'homme, on n'a pas constaté de diminution de la dextérité manuelle ou de l'acuité mentale avec des doses thérapeutiques. Il n'y a pas d'effet sur la pression artérielle, sur la fonction respiratoire, sur les cellules hépatiques et sur l'hématopoïèse.

Pour LEREBOUTILLET et PLUVINAGE : "la tolérance est dans l'ensemble excellente, et au cours de nos essais, aucun phénomène digestif, rénal ou sanguin n'a été enregistré".

GRIEVESON et GORDON en Grande Bretagne ont voulu connaître les taux sanguins lors de l'utilisation thérapeutique grâce à une nouvelle technique de dosage.

Six volontaires ont ingéré 500 mg de glutéthimide, une heure après un léger repas. Les taux sanguins ont été mesurés 1/2 heure, 1 heure, 2 h, 4h, 8 h, 12 h, 24 h après l'ingestion. Le sang prélevé sur héparine est centrifugé pendant 15 minutes, le plasma est conservé à basse température jusqu'à la détermination.

Ces auteurs ont trouvé les chiffres suivants exprimés en microgrammes par millilitres de plasma.

Temps	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Taux sanguins :	4,0 à	6,5 à	7,9 à	4,4 à	3,8 à	2,4 à	2,1 à	0,8 à
maxim. & min.	0,3	0,7	1,3	1,6	1,5	1,3	0,9	0,3
Ch. moyen	1,4	3,6	3,9	3,1	2,3	1,9	1,4	0,7

Ces chiffres nous ont inspiré un essai de corrélation en fonction du temps (voir graphique).

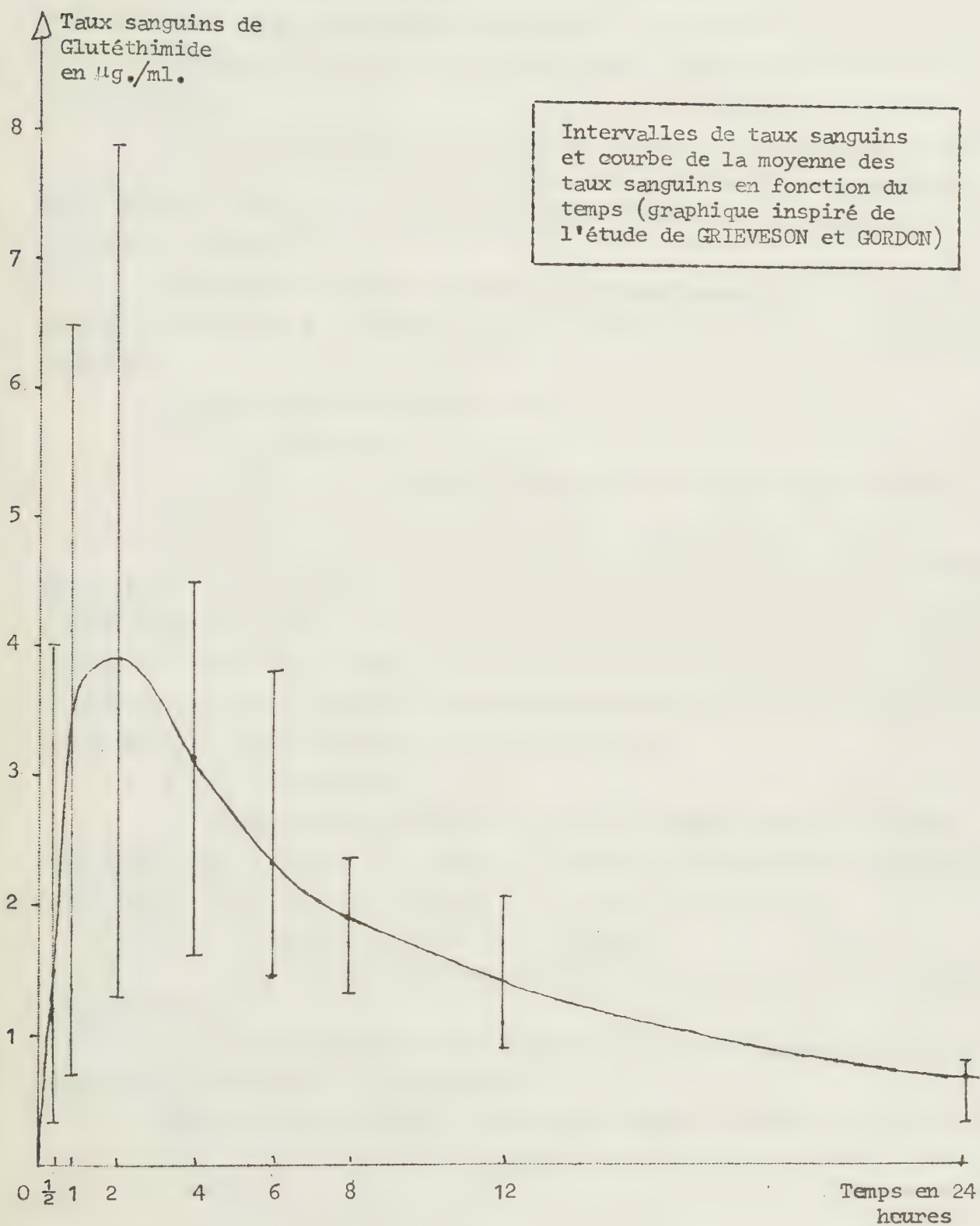
A la lumière de ce graphique, nous pouvons constater les points suivants :

- les taux sanguins sont sujets à de très grandes variations dans les deux premières heures.

- au bout de 24 heures pour un échantillon donné les taux sanguins sont très voisins,

- la diversité de ces résultats suggère que le taux et le temps d'absorption du glutéthimide dépendent du terrain par la teneur de l'organisme en tissu gras, par la rapidité du métabolisme intra-hépatique et par la durée de l'élimination urinaire.

De telles variations semblent plus importantes pour le glutéthimide que pour d'autres médicaments de ce type du fait probablement de la grande



liposolubilité du produit.

VII - RECHERCHES ET DOSAGES

Les techniques de recherche décrites reposent sur des principes différents et dosent plus ou moins spécifiquement le glutéthimide ou ses métabolites dont le principal, à propriétés hypnotiques, est l'alpha-phényl, alpha-éthyl, glutaconimide.

Les descriptions des techniques de dosages ont surtout été l'oeuvre des équipes suisses et américaines de CIBA. Parmi les principaux auteurs, il faut citer KEBERLE, HOFFMAN en Suisse, SCHEPPARD et Collaborateurs, BERNHARD et Collaborateurs aux Etats Unis.

GOLDBAUM, WILLIAMS et KOPPANYI, au niveau hospitalier, ont également proposé des méthodes de dosage dès que les premiers cas d'intoxication ont été signalés.

Les méthodes utilisées ont été :

1 - la colorimétrie,

fondée sur la formation d'un complexe hydroxamique, elle dose à la fois le glutéthimide et son métabolite,

2 - L'étude, en spectrophotométrie en Ultra Violet, de la réaction d'hydrolyse. La cinétique d'hydrolyse est étudiée en milieu alcoolique car trop rapide en milieu alcalin. Dans ce cas, lors de la préparation des extraits biologiques, le lavage de la phase d'extraction chloroformique par une solution alcaline entraîne en phase aqueuse, l'alpha-phényl-glutarimide plus acide que son précurseur, le dosage devient ainsi plus sélectif.

3 - la fluorométrie,

actuellement peu utilisée. Le glutéthimide forme un composé fluorescent sous l'action d'un dérivé sulfoformolé. La réaction se développe à 100 degrés centigrades et se prête à une mesure quantitative,

4 - La chromatographie en phase gazeuse :

Cette méthode a été proposée récemment par GRIEVESON et GORDON, puis par WIDDOP,

5 - La chromatographie sur colonne d'albumine proposée depuis très longtemps par KEBERLE et collaborateurs.

Les méthodes classiques sont en fait celles utilisant la cinétique

d'hydrolyse puis la caractérisation en spectrophotométrie en ultra violet.

Cette technique a été mise au point par GOLDBAUM, WILLIAMS et KOPPANYI et récemment reprise par DAIN et TRAINER.

Dans toutes ces méthodes, l'extraction est pratiquée par le chloroforme, l'éther, le dichlorométhane, ou le benzène en milieu acide ou neutre.

1 - Dosage colorimétrique :

A partir du résidu d'extraction en milieu neutre, on ajoute 2 gouttes de solution alcoolique, saturée de chlorhydrate d'hydroxylamine et 2 gouttes de solution alcoolique saturée de KOH ou hydroxyde de potassium, base forte. On laisse reposer 30 minutes, puis on neutralise par HCl 30 % et on provoque une acidification légère. On ajoute 2 gouttes de chlorure ferrique à 1,5 % dans HCl à 0,1 normal. On obtient une coloration violette.

2 - Recherche et dosage à partir de la cinétique d'hydrolyse :

Lors de l'hydrolyse alcaline en milieu alcoolique, on mesure la diminution de la densité optique en ultra violet au spectrophotomètre.

Après extraction de 1 à 5 ml d'urine ou de plasma avec 25 ml de chloroforme, le produit obtenu est agité dans un récipient spécial pendant une minute. Après obtention de séparation de couches, le solvant est transféré à travers un filtre de papier Whatman n°41, on lave à la soude 0,5 N puis à l'acide chlorhydrique 0,5 N. Au terme de ce double lavage dont à chaque temps, on a éliminé les résidus, il reste 20 ml qui sont filtrés sur Whatman n°41 puis évaporés par bain de vapeur en faible volume.

Le résidu après évaporation est dissous dans 4 ml d'alcool éthylique absolu, puis 3 ml du produit obtenu sont pipetés et mis dans un tube contenant 1 ml d'hydroxyde de potassium 0,2 N. Le temps de mélange est alors noté.

L'absorbance est alors déterminée au spectrophotomètre à différentes longueurs d'onde : 280, 240, 235, et 225 millimicrons. Une solution étalon est constituée par 3 ml d'alcool éthylique absolu mélangés à 1 ml d'hydroxyde de potassium 0,2 N. Le taux de glutéthimide étalon est de 10 microgrammes par millilitre. Le glutéthimide a une absorption caractéristique et maxima à 235 millimicrons et un minimum à 225 millimicrons.

Entre deux solutions de glutéthimide dont un standard, la variation d'absorbance est proportionnelle à la concentration. Par extrapolation sur la courbe d'absorption on obtient le taux cherché sur l'autre axe des coordonnées.

La méthode de GOLDBAUM et Collaborateurs a été la plus employée pendant la dernière décennie.

Récemment DAIN et TRAINER ont décrit une méthode spectrophotométrique pour la détermination simultanée des taux sanguins de barbituriques et de glutéthimide. Ils utilisent des solutions étalons de phénobarbital à 4 mg/100 ml et de Glutéthimide à 3 mg/100ml.

Après addition de phosphate tampon, les auteurs pratiquent l'extraction au chloroforme, séparation des couches puis passage sur papier filtre. On collecte ainsi 40 ml de filtrat qui est évaporé. Le résidu est dissous dans 7 ml d'eau à une température tiède et par fréquentes agitations. On additionne ensuite 3 ml de solution dissoute dans un récipient contenant 0,2 ml de solution de chlorure d'ammonium et 0,4 ml de solution normale de soude.

La réaction d'hydrolyse débute, le temps est noté, la coupelle où s'est faite la réaction est portée au spectrophotomètre. L'échantillon inconnu et la référence connue sont étudiés ensemble.

3 - La flurométrie :

La réaction fluorescente se développe avec réactif sulfoformolé.

A 30 ml d'urine, on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique, on extrait avec deux fois 20 ml de dichlorométhane, puis on lave avec 10 ml d'eau.

On chromatographie 5 ml d'extrait.

On élue avec 20 ml d'acétate d'éthyle, on évapore les éluats et on reprend par 1 ml de méthanol. On ajoute 5 ml de réactif sulfoformolé. On porte 20 minutes à 100 degrés. On refroidit et on dilue à 50 ml avec de l'acide sulfurique 0,5 N. On note une fluorescence saumon aux ultra violets, avec excitation à 365 millimicrons et émission à 500 millimicrons.

4 - La chromatographie sur colonne d'Alumine :

Utilisée pour les recherches et dosages urinaires c'est l'une des premières méthodes proposées.

Après hydrolyse de l'urine pendant six heures à pH 1, extraction pendant 70 heures à l'éther, l'extrait évaporé est repris dans le benzène puis chromatographié sur une colonne d'alumine. On développe par le benzène puis par les mélanges benzène-chloroforme et chloroforme-méthanol. Dans la dernière fraction on fait cristalliser un produit dont le point de fusion, l'analyse élémentaire les spectres ultra-violet et infra-rouge correspondent à l'alpha-phényl-glutarimide.

En perfectionnant leurs méthodes, les équipes Suisses de CIBA ont réussi à identifier le glutéthimide et ses quatre dérivés, les deux glucuronates l'alpha-phényl-glutarimide et l'alpha-phényl-alpha-éthyl-glutaconimide.

Les techniques de dosage ont permis aux auteurs américains de joindre dans leurs publications les taux sanguins et urinaires et d'en déduire les corrélations avec la gravité clinique. En fonction de ces taux, l'indication d'épuration extra rénale a été codifiée par MAHER et SCHREINER.

VIII - TOXICITE

La toxicité chez l'animal a surtout été étudiée par GRIFFON, LEBRETON et Collaborateurs sur les souris blanches. SCHREINER et Collaborateurs ont déterminé les doses léthales 50 dans diverses espèces animales.

Enfin, MAHER et SCHREINER ont étudié dans un long article en 1962 la toxicité aiguë et chronique du glutéthimide.

A - Toxicité aiguë chez l'animal :

La dose léthale 50 a été étudiée chez diverses espèces animales. En utilisant la voie orale on a obtenu les résultats suivants :

	Souris	Rat	Lapin	Chien
D.L. 50 en g/kg	0,50	0,60	0,60	0,50

l'expérimentation a été pratiquée chez la souris essentiellement.

1 - Chez la souris :

a) - aux doses de 0,25 g/kg de poids, on observe tout d'abord une excitation, des troubles ataxiques, une respiration spasmodique, puis secondairement un effet hypnotique.

Cette dose est administrée par voie orale à un lot de 10 souris blanches en utilisant une sonde gastrique spéciale, le produit étant mis en suspension dans un peu d'eau sucrée. Après l'effet hypnotique, on constate au bout de 20 minutes :

- 2 souris sur 10 sont dans le coma
- 8 souris sur 10 titubent ou se roulent dans leur cage,

Au bout de 45 minutes :

- 4 souris sur 10 sont dans le coma,
- 6 souris sur 10 sont très agitées.

2 heures après :

- les 10 souris sont inconscientes,

- 4 souris sur 10 sont dans un coma très profond, avec ventilation superficielle, de rythme lent , transpiration intense, cet état persistant pendant 24 heures.

A la 24e heure :

- 2 souris sur 10 sont mortes,

- 8 souris sur 10 sont apparemment revenues à leur état normal.

b) - Aux doses de 0,500 g/kg de poids, on a comparé plusieurs lots de 10 souris blanches :

Premier lot : après administration orale, toujours par la même technique, de 0,500 g/kg, on constate :

Après 10 minutes :

- 2 souris sur 10 sont dans un sommeil profond,

- 5 souris sur 10 sont dans le coma,

- le reste étant manifestement malades ou agitées.

Après 30 minutes :

- toutes les souris sont dans un coma très profond.

Après 3 heures :

- le coma persiste chez les 10 souris et elles peuvent être manipulées et touchées sans manifester la moindre réaction. Elles sont insensibles aux chocs de leur cage.

A la 24e heure :

- 1 souris sur 10 est en coma très profond,

- 9 souris sur 10 sont apparemment normales,

A la 48 e heure :

- la souris comateuse est rétablie.

Deuxième lot : mêmes doses, même méthode d'administration :

A la 24e heure :

- 5 souris sur 10 sont déjà mortes,

- le reste est dans le coma

Entre la 24e et la 36e heure, les 5 souris restantes sont rétablies.

2 - Dans les autres espèces animales :

La D.L. 50 a été déterminée par SCHREINER et est donnée dans le tableau. Les auteurs ont trouvé la D.L. 50 intra-péritonéale égale à 0,182 g kg.

Si l'on essaie de transposer la D.L. 50 du rat chez l'homme, on obtient pour un homme de 70 kg la dose de 88 comprimés soit 44 grammes. En fait, la revue de la littérature médicale concernant cette intoxication nous permet de fixer à 10 grammes la dose ayant entraîné des morts. MAC BAY et KATSAS ont révélé les premiers cas mortels et ceux-ci étaient consécutifs à l'ingestion de doses voisines de 10 grammes.

B - Toxicité aiguë chez l'homme :

1 - Notions générales :

Surtout étudiée aux Etats Unis, elle a fait l'objet de nombreuses publications. Nous étudierons dans une analyse verticale, le retentissement de l'intoxication sur chaque appareil ou système de l'organisme.

L'intoxication aiguë est en général chez l'adulte le fait de l'ingestion d'une dose supérieure à 2 grammes. Au delà , à partir de 2,5 g à 10 g, on est en présence d'intoxication moyenne ou profonde. Au delà de 10 g., il s'agit d'une intoxication grave.

Dans la littérature médicale, il a été rapporté par PHILLIPS et BORTIN le cas d'une femme de 51 ans ayant ingéré 45 grammes de glutéthimide soit 90 comprimés dosés à 500 mg, vue dans la première heure de l'intoxication avec coma très profond et détresse circulatoire et respiratoire; traitée par dialyse péritonéale, elle se réveille au 5e jour de son intoxication. Une réserve d'usage doit être faite cependant pour un tel cas, car l'anamnèse n'est jamais formelle.

Pour les auteurs anglo-saxons, l'élément important pour le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique est représenté par les chiffres des taux sanguins et urinaires à l'entrée et en cours d'évolution.

2 - La relation dose, taux sanguin et gravité de l'intoxication :

Pour PIERING, l'intoxication peut réaliser trois tableaux :

- intoxications légères : taux sanguins de 0,5 à 1 mg/100 ml
- intoxications moyennes : taux sanguins de 1 à 3 mg/100 ml
- intoxications graves : à partir du taux sanguin de 3,2 mg/100 ml.

Pour CHAZAN et COHEN, sur une statistique plus récente de 39 intoxications chez 37 malades, on peut également considérer trois groupes en fonction de la gravité de l'état clinique à l'arrivée et des accidents évolutifs.

- dans un premier groupe, intoxications légères, les auteurs ont trouvé pour 17 malades des taux sanguins de 0,9 mg/100 ml à 6,4 mg/100 ml avec un chiffre moyen de 3,6 mg/100 ml.

- dans un deuxième groupe; intoxications moyennes, pour cinq malades les auteurs ont constaté des taux sanguins de 2,2 mg/100 ml à 4,8 mg/100 ml avec un chiffre moyen de 3,6 mg/100 ml.

- dans un troisième groupe de 17 intoxications graves, les taux sanguins allaient de 2,2 mg/100 ml à 11,0 mg/100 ml avec un chiffre moyen de 6,2 mg/100 ml.

MAHER et SCHREINER ont classé leurs intoxications en 4 groupes selon les critères de REED.

- Groupe I : intoxications avec dépression du système nerveux central, doses totales allant de 2 à 7,5 grammes, soit 50 à 115 mg/kg et taux sanguins de 0,8 mg/100 ml à 1,2 mg/100 ml.

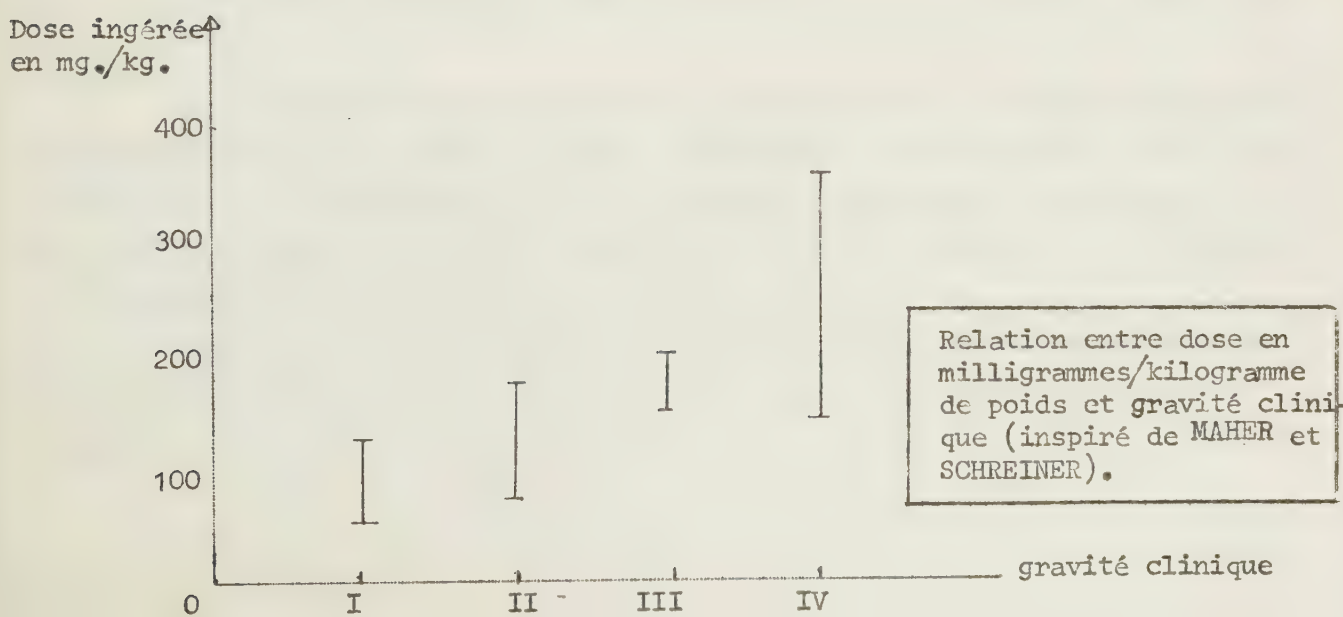
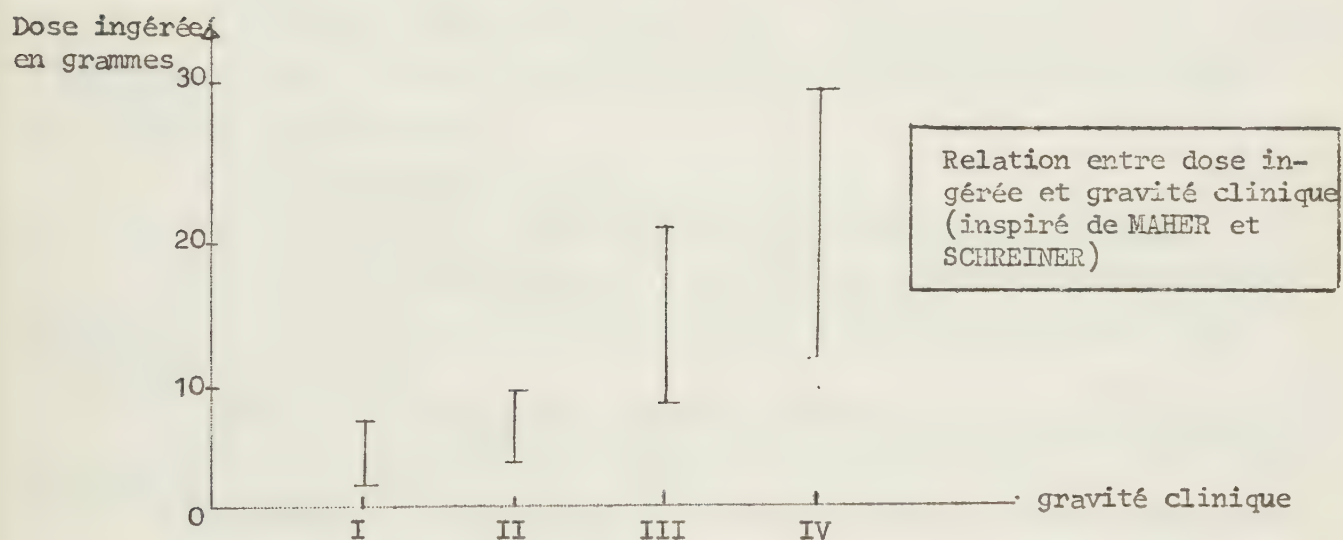
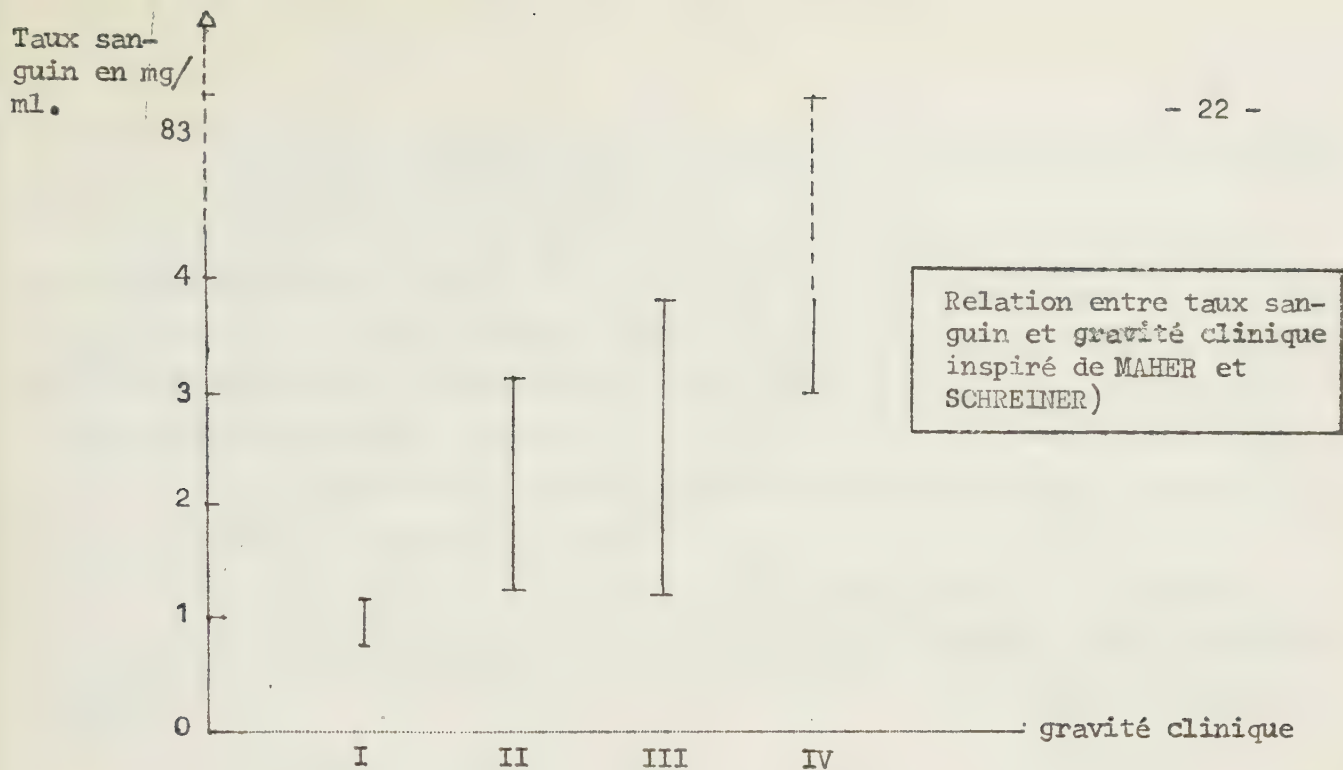
- Groupe II : intoxications nécessitant les stimulants centraux : doses totales allant de 3 à 10 grammes soit 60 à 160 mg/kg et taux sanguins de 1,3 à 3,1 mg/100ml.

- Groupe III : intoxications graves avec épuration extra-rénale et thérapeutique par stimulants centraux : doses totales allant de 9 à 22 grammes, soit 147 à 200 mg/kg et taux sanguins de 1,2 à 4,0 mg/100 ml.

- Groupe IV : intoxications mortelles, épuration extra-rénale systématique : doses totales allant de 9 à 30 grammes soit 147 à 354 mg/kg et taux sanguins de 3,1 à 83 mg/100 ml (!)

Ces estimations permettent de constater malgré de grandes variations liées au terrain, aux toxiques associés surtout alcool et barbituriques au délai entre l'heure de l'ingestion et l'heure des soins intensifs, que la gravité de l'intoxication est en relation assez large avec la dose ingérée, et en relation plus étroite avec la dose en milligrammes par kilogramme de poids et avec le taux sanguin.

Cependant CHAZAN et COHEN concluent leur article en signalant que pour eux il n'existe qu'une faible corrélation entre taux sanguin et gravité de



l'intoxication du fait du haut coefficient de partition lipide-eau de la molécule et de la séquestration dans les tissus gras.

Ils notent également que l'utilisation habituelle de l'hypnotique entraîne des évolutions beaucoup moins graves et des écarts importants du taux sanguin par rapport à la dose ingérée. Enfin, quoique la recherche d'autres toxiques ait été systématique, l'éventualité de l'absorption d'autres produits ne peut jamais être formellement éliminée.

Chez l'enfant, les études pratiquées permettent de fixer à 50 mg/kg la dose toxique, en dessous de 15 ans.

En ce qui concerne le taux du liquide céphalorachidien, CHANDLER et Collaborateurs ont prouvé qu'à partir du chiffre de 1,0 mg/100 ml dans le plasma, on trouve un taux correspondant de 0,8 mg/100 ml sur le prélèvement par ponction lombaire.

Pour CHAZAN et GARELLA en 1970, sur une série de 24 malades dans laquelle on a systématiquement recherché les taux sanguins, urinaires et du liquide céphalo-rachidien, le chiffre moyen dans ce dernier prélèvement est estimé à 60 - 70 % du chiffre sanguin.

3 - La mortalité :

Dès 1957, MAC BAY et KATSAS rapportent plusieurs cas mortels.

Pour MAHER et SCHREINER dans leurs séries, la mortalité était de 45 % pour une dose de 10 grammes ou plus. Au delà du chiffre de 12 grammes, elle atteignait 72 % en 1962.

IRVINE et Collaborateurs en 1963 trouvaient une mortalité globale de 24 % et pour une dose supérieure à 12 g, 70 %.

A l'époque, l'intoxication au glutéthimide était beaucoup plus grave que l'intoxication barbiturique dont le pourcentage de cas mortels était inférieur à 10 %.

Les auteurs ayant pratiqué des autopsies après intoxications mortelles tels BUNCH, MAC BAY et KATSAS en 1957, SCHREINER et collaborateurs 1958, WEIR et CARSON, MAHER et SCHREINER en 1962 ont retrouvé pratiquement constamment un oedème cérébral. CHANDLER et collaborateurs ont observé un cas mortel par engagement des amygdales cérébelleuses après ponction lombaire.

Plus récemment pour CHAZAN et GARELLA en 1970, la mortalité pour 70 intoxications était de 1,5 % avec l'évolution de la thérapeutique par soins intensifs.

4 - L'état neurologique :

Pour la majorité des auteurs, on est en présence d'un coma de profondeur plus ou moins dépendante de la dose ingérée et variable dans le temps avec alternances de phases vigiles et de coma profond.

L'hypotonie et l'absence de réponses à la stimulation nociceptive, l'absence de réflexes ostéotendineux sont classiques.

Cependant, un tableau d'oedème cérébral a été fréquemment décrit avec convulsions, agitation, augmentation de pression du liquide céphalo rachidien.

Pour leur part, MAHER et SCHREINER émettent des réserves car ce tableau d'oedème cérébral a surtout été vu avec l'emploi des stimulants centraux.

La mydriase est fréquemment notée dans cette intoxication et semble être le fait de l'action anticholinergique, quelle que soit la dose ingérée.

Des secousses nystagmiformes, des troubles ataxiques ont également été décrits.

5 - L'état ventilatoire :

La dépression respiratoire est moins accentuée que lors des intoxications barbituriques.

Cependant, très rapidement, GERSTER et collaborateurs en 1955, BLAKEY et collaborateurs en 1956, SCHREINER et collaborateurs en 1958, MAHER et SCHREINER en 1962, IRVINE en 1963, ont noté dans leurs publications la fréquente survenue d'épisodes d'apnée, soit rattachée à un laryngospasme, soit liée à un oedème cérébral.

Dans cette intoxication comme dans beaucoup d'autres, lors de la phase du coma, les auteurs ont noté avec une grande fréquence la survenue de complications pulmonaires à type de surinfection, atélectasie, encombrement.

6 - L'état cardio-vasculaire

Une tachycardie est fréquemment retrouvée, liée à l'action anticholinergique probablement.

La chute tensionnelle n'est retrouvée que dans les intoxications graves et dans les cas sans thérapeutique adaptée.

Pour MAHER et SCHREINER, il existe une corrélation entre la chute tensionnelle et la gravité clinique : en effet, ils retrouvent constamment dans les intoxications graves une chute de la pression artérielle pouvant induire un état de choc par sa durée.

Ces auteurs ne proposent pas de corrélation entre chute tensionnelle et dose ingérée

Il semble que l'insuffisance circulatoire aiguë quand elle s'installe dans cette intoxication soit très proche de la description faite par SHUBIN et

WEIL dans d'autres intoxications. Ces auteurs pensent que la cause principale de la faillite circulatoire est secondaire à la dépression des centres vasomoteurs. Ils notent par ailleurs que la réponse favorable aux perfusions liquidiennes est comparable à celle observée dans le choc hypovolémique. L'état hémodynamique, noté le plus souvent à l'arrivée du malade, consiste en une hypovolémie plasmatique, une baisse de l'index cardiaque et de la pression artérielle, tandis que les résistances périphériques sont augmentées; la pression veineuse centrale est abaissée ou normale, il existe une tachycardie. L'essentiel de la pathogénie est donc pour ces auteurs, une augmentation du lit vasculaire qui entraîne un déficit relatif du volume circulant sans qu'on puisse connaître le site exact de la séquestration sanguine.

Les auteurs ne notent pas de vasodilatation artériolaire dans l'insuffisance circulatoire aiguë toxique.

7 - L'état rénal :

Ces cas d'insuffisance rénale organique ont été décrits mais elles ont toutes été la conséquence d'une détresse circulatoire. Il n'y a pas de toxicité propre du glutéthimide sur le parenchyme rénal.

8 - Les troubles de la régulation thermique :

L'hyperthermie est de règle dans toutes les intoxications graves. Elle peut persister longtemps. Elle est fréquemment retrouvée en fait, dans toutes les intoxications graves par hypnotiques, tranquillisants, neuroleptiques; elle est liée à la dépression du système nerveux central et de la régulation hypothalamique.

MAHER et SCHREINER signalent cependant des cas d'intoxications moyennes avec hyperthermie qu'ils attribuent à l'action anticholinergique.

9 - Les atteintes diverses :

Elles sont le fait de l'action anticholinergique : ralentissement, voire abolition du transit avec séquestration du médicament, atonie vésicale.

Des ictères ont été rapportés par MAHER et SCHREINER. Ces auteurs citent également quelques cas d'hémolyse chez des malades ayant subi une épuration extra-rénale par hémodialyse et ceci plus fréquemment que lors d'intoxications barbituriques traitées d'une manière identique.

Ces mêmes auteurs notent également des troubles de la coagulation mais uniquement dans les intoxications avec état de choc.

10 - Les atteintes biologiques :

Comme dans tout coma on peut noter :

- une ~~déshydratation~~ déshydratation extra cellulaire ou globale avec des pertur-

bations de l'électrolytémie, de l'hématocrite, des protides totaux.

- une acidose gazeuse liée à de mauvaises conditions ventilatoires,
- une acidose métabolique peut être surajoutée
- une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.

Pour la majorité des auteurs il n'y a pas d'autres modifications particulières des bilans biologiques.

Récemment, en 1970, HENDERSON, METZ et WILKINSON ont décrit l'augmentation des taux d'enzymes sériques tels la créatine kinase et les phosphatases alcalines. Ces auteurs attribuent l'augmentation de la créatine kinase au dommage causé aux muscles squelettiques par une hypothermie prolongée. Quant à l'élévation plus modérée des phosphatases alcalines, elle paraît en relation avec le traumatisme mécanique et chimique de l'ingestion d'une forte dose de comprimés.

11 - Nous terminerons en rappelant la symptomatologie de l'intoxication chronique :

- irritabilité,
- anorexie
- troubles du transit
- incontinence progressive
- atteintes cutanées variables : décoloration gris brônâtre de la peau

et dermatose avec taches colorées,

Des accidents de sevrage ont été décrits associant :

- nausées, tremblements,
- convulsions
- spasmes musculaires
- tachycardie

Citons une observation d'intoxication chronique hospitalisée à la Clinique Toxicologique :

Monsieur MAR..... 46 ans entre dans le service en décembre 1966 pour intoxication chronique au glutéthimide à raison de 1,50 g à 2 g par jour depuis 6 semaines.

Comme antécédents, il est noté appendicectomie à 10 ans, polytraumatisme à 16 ans,

- à l'entrée : examen neurologique normal,
- bon état pulmonaire et cardiaque,
- abdomen normal, pas de troubles du transit, pas d'hépatosplénomégalie,
- aires ganglionnaires libres

Etat cutané : taches rougeâtres pré sternales dont on fait une biopsie cutanée.

Compte-rendu histologique : épiderme mince, de structure régulière, derme épaissi. Etat fibromateux diffus du derme. Follicules pilosébacés et glandes sudoripares normaux.

Examens complémentaires :

Albuminurie,

Numération globulaire et formule sanguine:

G.R. 5.200.000

G.B. 7.400

avec Polynucléaires neutrophiles : 54 %

Polynucléaires eosinophiles : 4 %

Lymphocytes : 33 %

Monocytes : 8 %

Le sevrage est pratiqué par remplacement avec :

Valium : 8 mg/24 h

Eunocral : 1 comprimé le soir

Timodyne : 4 capsules par jour

Aucune complication.

ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE
DE 40 OBSERVATIONS D'INTOXICATIONS

A - ANALYSE DES DOSSIERS

1 - Méthode :

Nous avons étudié 40 dossiers d'intoxications aiguës par le glutéthimide, isolées ou associées à d'autres produits.

Les 40 dossiers représentent les observations où le glutéthimide est retrouvé comme seul toxique, comme toxique dominant, comme toxique mixte. Ces 40 observations s'échelonnent sur une période de 9 ans ce qui permet de constater l'évolution de la thérapeutique et la transformation du pronostic dans ce type d'intoxication.

L'observation des malades a porté sur les journées passées dans le Secteur de Réanimation de la Clinique Toxicologique. Dans quelques cas le malade a été hospitalisé en salle de médecine avec mise en observation, ceci pour des intoxications légères.

Nous avons analysé nos cas de telle manière qu'il nous soit possible de les classer en fonction de l'état clinique à l'arrivée.

2 - Matériel :

Dans le dossier des intoxiqués nous avons les éléments suivants :

- l'observation elle même,
- les feuilles de surveillance,
- la pancarte de réanimation,
- les électrocardiogrammes
- les examens radiologiques
- les bilans biologiques sanguins et urinaires et autres,
- les électroencéphalogrammes chez les malades graves,

Ces éléments nous ont permis une étude complète dans la plupart des cas. Dans quelques cas, les plus anciennement hospitalisés, ces examens n'étaient pas tous systématiques.

3 - Définition des stades cliniques du coma utilisée à la clinique toxicologique :

Notre classification, contrairement à celle de REED qui tient compte de l'état respiratoire et circulatoire, ne tient compte que de l'état neurologique. Elle nous a été inspirée par MATTHEW.

Cette classification rend compte de la réponse à la stimulation nociceptive.

Coma Stade 0 : somnolence profonde, malade facilement éveillé par la stimulation nociceptive, mais replonge dans son sommeil rapidement,

Coma Stade I - somnolence profonde, malade répondant par des gémissements ou des cris.

Coma stade II - coma pour lequel, la stimulation nociceptive entraîne une réponse coordonnée.

Coma Stade III - coma pour lequel, la même stimulation n'entraîne qu'une faible réponse, non coordonnée.

Coma Stade IV - à ce stade de coma, il n'y a plus aucune réponse à la stimulation nociceptive.

Coma Stade V :- coma dépassé

Avantages : simple, suffisamment précise, pratique en réanimation toxicologique.

Inconvénients : elle n'est pas à l'abri d'une erreur d'appréciation s'il existe des troubles de la sensibilité préexistants ou du fait de l'intoxication.

Elle ne prétend pas associer au niveau du coma la constatation d'un état respiratoire, circulatoire, rénal satisfaisant ou défaillant.

Elle nous a permis de classer nos 40 dossiers en 3 groupes bien distincts tant par l'état clinique à l'arrivée que par la thérapeutique instituée et l'évolution.

4 - Classification des intoxications en trois groupes en fonction du stade clinique du coma :

L'analyse des dossiers nous a montré la possibilité de répertorier nos observations en trois groupes relativement distincts.

Pour chacun de ces 3 groupes l'état clinique à l'arrivée a été très souvent le facteur dominant, et ceci indépendamment de la dose ingérée.

Le premier groupe, observations de 1 à 18, comprend les malades arrivés :
- conscients,

- en coma stade 0
- en coma stade I

Le deuxième groupe, observations n° 19 à 31 comprend les malades arrivés :

- en coma Stade. I - II
- en coma stade II
- en coma Stade. II - III

Le troisième groupe, observations n° 32 à 40 est composé de malades arrivés :

- en coma Stade III - IV
- en coma stade IV

Presque tous les malades du deuxième groupe et tous les malades du troisième groupe ont eu une intubation endotrachéale systématique, quand cela n'était pas déjà réalisé. Les malades intubés ont tous été ventilés sauf un. Dans le secteur de Réanimation de la clinique toxicologique nous avons utilisé l'appareil d'Engström, respirateur volumétrique à fréquence fixe permettant une ventilation en pression positive intermittente.

Le tableau général de la page suivante révèle la répartition des 40 observations.

TABLEAU GENERAL

	1er GROUPE 18 cas = 45 %				2ème GROUPE 13 cas = 32,5 %				3ème GROUPE 9 cas = 22,5 %			
	N°	OBS.	AGE	SEXE	N°	OBS.	AGE	SEXE	N°	OBS.	AGE	SEXE
INTOXICA- TIONS ISOLEES	1	COMA...	15	F	19	BOD...	27	F	32	BOU..	32	F.
	2.	LEC...	25	M	20	BUI...	35	F	33	CHO..	26	M
	3	GUY...	24	F	21	LEP...	17	F	34	COMM.	16	M
	4	PRA...	26	F	22	HEN...	25	F				
	5	ZEL...	25	F	23	BARD.	47	M				
	6	BARB...	35	M								
	7	COMP...	23	F								
	8	OLS	24	F								
	9	MIZ ...	18	F								
	10	MAZ....	34	F								
	11	SAU....	52	F								
	12	MES....	64	F								
INTOXICA- TIONS ASSOCIEES	13	PER....	55	M	24	GRA...	25	F	35	REV..	26	F
	14	CHOUK..	30	F	25	BOS...	39	M	36	SAL..	76	F
	15	DOU...	36	M	26	SAIN	50	M	37	REB..	22	F.
	16	COL...	31	F	27	TOU...	32	M	38	PAS..	35	F
	17	HAN...	45	F	28	HAU...	45	M	39	GUYO.	32	F
	18	CHA...	26	F	29	GOD...	50	F	40	SPO..	32	F
					30	HEI...	28	F				
					31	CAP...	17	M				
OBSERVA- TIONS	- Pour 18 cas :				- Pour 13 cas :				Pour 9 cas :			
	12 intoxications isolées : 66 % 6 intoxications associées : 33 % 14 femmes 4 hommes				5 intoxications isolées : 38,5 % 8 intoxications associées : 61,5% 7 femmes 6 hommes				3 intoxications isolées : 33 % 6 intoxications associées : 66 % 7 femmes 2 hommes			

5 - Considérations générales :

Nous résumerons les principales données concernant l'âge, le sexe, le terrain, les toxiques associés, le délai écoulé entre la prise du toxique et l'arrivée en réanimation.

a) - L'âge :

1 - L'âge des malades hospitalisés s'échelonne de 15 à 76 ans :

de 15 à 20 ans : 5 observations soit 12,5 %

de 21 à 30 ans : 14 observations soit 35 %

de 31 à 40 ans : 12 observations soit 30 %

de 41 à 50 ans : 5 observations soit 12,5 %

de 51 à 60 ans : 2 observations soit 5 %

de 61 à 70 ans : 1 observation soit 2,5 %

de 71 à 80 ans : 1 observation soit 2,5 %

Les tranches d'âges avec un maximum de cas sont analogues à celles constatées dans d'autres intoxications médicamenteuses. Cependant si l'on analyse de plus près les cas de cette série, la tranche d'âge où l'on rencontre le plus d'intoxications va de 21 à 35 ans avec 24 malades sur 40 soit 60 % des cas.

La proportion des femmes est classiquement plus importante jusqu'à 40 ans. Au delà les chiffres sont voisins avec pour la tranche d'âge de 40 à 50 ans, 3 hommes pour deux femmes.

2 -- L'influence de l'âge des malades sur la gravité de l'intoxication est à apprécier :

- dans le groupe I, la tranche d'âge va de 15 à 64 ans, moyenne 32 ans, 7 mois,

- dans le groupe II, la tranche d'âge va de 17 à 50 ans, moyenne 33 ans, 7 mois,

- dans le groupe III, la tranche d'âge va de 16 à 71 ans, moyenne 33 ans, Si on dissocie intoxication isolée et intoxication associée on trouve des chiffres différents, sans qu'on puisse leur accorder une valeur significative.

Pour les intoxications isolées :

- dans le groupe I : de 15 à 64 ans, moyenne 30 ans 5 mois

- dans le groupe II : de 17 à 47 ans moyenne 30 ans

- dans le groupe III : de 16 ans à 32 ans, moyenne 24 ans 9 mois

Pour les intoxications associées :

- dans le groupe I : de 26 à 55 ans, moyenne 37 ans 2 mois
- dans le groupe II : de 17 à 50 ans ,moyenne : 35 ans 6 mois
- dans le groupe III : de 22 à 76 ans,moyenne : 37 ans

Si l'on considère les deux cas mortels, on les trouve chez deux malades âgés de 35 ans ou plus. L'âge intervient donc en ce qui concerne le pronostic d'une intoxication grave. Cependant, les possibilités de réanimation ont fait reculer l'influence de l'âge qui n'est plus un élément essentiel dans l'établissement du pronostic.

b - Le sexe :

Classiquement comme toutes les autres intoxications médicamenteuses, on trouve une prépondérance féminine chez ces malades.

- pour 40 intoxications :

28 femmes soit 70 % des cas

12 hommes soit 30 % des cas

- selon les groupes :

Dans le premier groupe :

14 femmes : 77,7 %

4 hommes : 22,3 %

Dans le deuxième groupe :

7 femmes : 53,8 %

6 hommes : 46,2 %

Dans le troisième groupe :

7 femmes : 77,7 %

2 hommes : 22,3 %

- selon le type de l'intoxication :

Isolées : 20 cas :

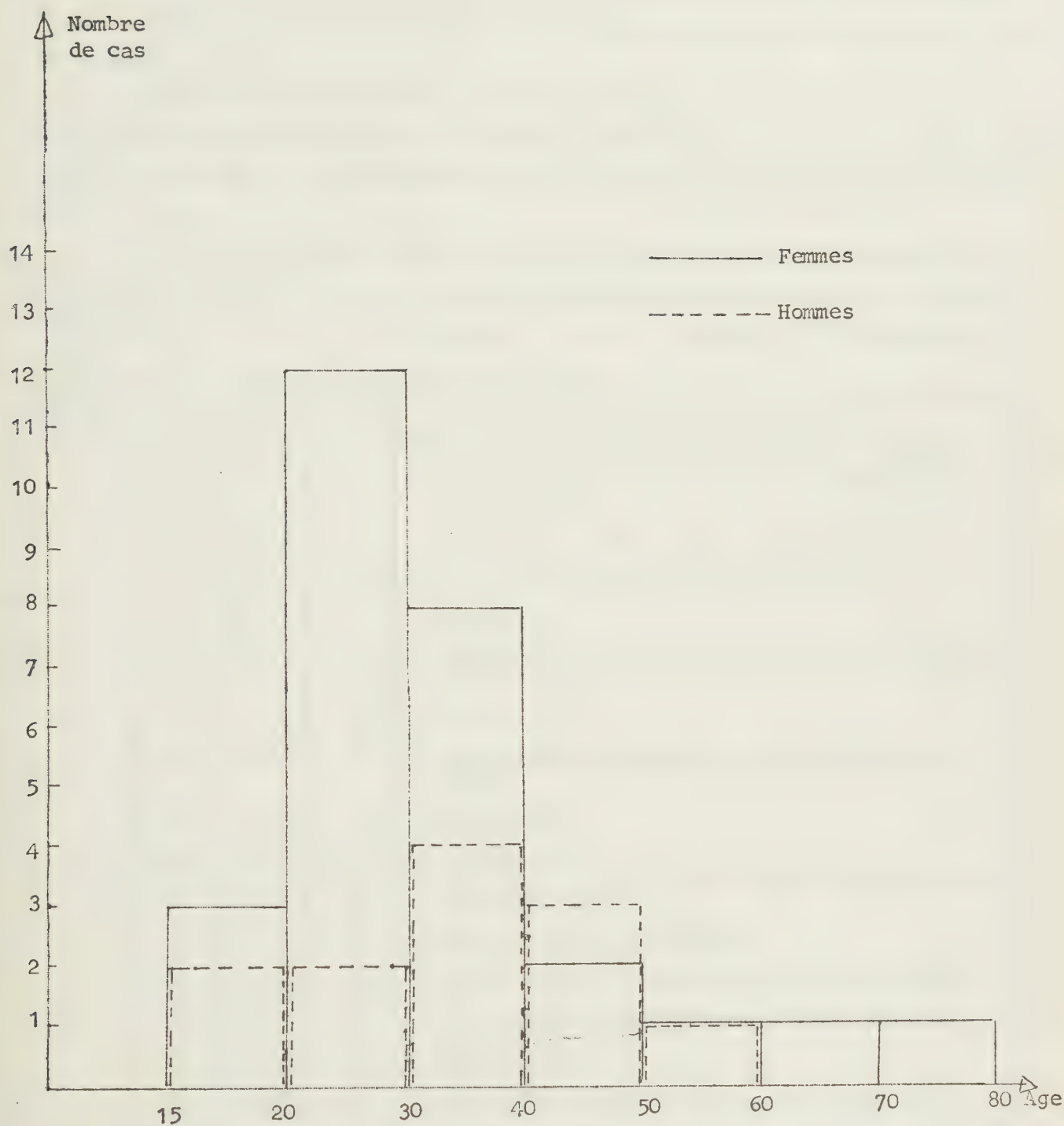
15 femmes : 74 %

5 hommes : 25 %

Associées : 20 cas :

13 femmes : 65 %

7 hommes : 35 %



Histogramme des tranches d'âge
chez les Hommes et les Femmes intoxiqués

c - Le terrain :

Dans le premier groupe on rencontre des antécédents, psychiatriques avec tentative de suicide dans 3 cas, des antécédents d'insomnie dans 2 cas des antécédents gynéco-obstétricaux dans 2 cas, une septicémie, un asthme dans un cas. Enfin, on constate la présence de 4 femmes en période de grossesse du 3e au 6e mois.

Dans le deuxième groupe on note beaucoup plus de tares viscérales. 3 cas avec antécédents tuberculeux pleuro-parenchymateux, 3 cas avec terrain éthylique certain, un cas avec néphrite. On note également un cas de grossesse au 4e mois.

Dans le troisième groupe, on remarque : paludisme et toxicomanie dans un cas, angines fréquentes et vomissements acétonémiques dans un cas, un goître thyroïdien dans un cas. Sur 40 malades on trouve 24 malades aux antécédents connus.

Groupe	Obs.	Age	Sexe	A N T E C E D E N T S
I	1	15	F	Tentative d'autolyse 15 jours auparavant
	2	25	M	Gastrectomie
	3	24	F	Kyste de l'ovaire droit. Hystérectomie
	4	26	F	Septicémie. Plusieurs avortements
	5	25	F	Enceinte
	7	23	F	Enceinte de 3 m. Autolyse 6 mois avant par le Glutéthimide
	9	18	F	Enceinte
	10	34	F	Grossesse extra-utérine. Ovariectomie 3 m. avant
	11	52	F	Insomniaque
	12	64	F	Insomniaque
II	14	30	F	Enceinte, Asthme
	17	40	F	Une tentative d'autolyse
	24	25	F	Primo-infection tuberculeuse dans l'enfance
	25	39	M	Tuberculose pulmonaire ancienne. Fumeur, Alcoolique
	27	32	M	Alcoolique
	28	45	M	Pleurésie tuberculeuse D.alcoolique, Ictère
	30	28	F	Enceinte de 4 m. Néphrite dans l'enfance
III	32	32	F	Tentative d'autolyse
	33	26	M	Paludisme toxicomanie
	34	16	M	Vomissements acétonémiques, Angines fréquentes
	36	76	F	Tentative d'autolyse
	38	35	F	Goitre thyroïdien

Dans cette série pour 40 intoxications, on note une fréquence assez importante de tares viscérales dans les intoxications moyennes.

Parmi nos dossiers nous n'avons pas de malades porteurs de cardiopathie, ni d'insuffisance rénale,

Pour les cinq malades ayant des antécédents pulmonaires, la durée de la ventilation contrôlée n'a jamais été supérieure à 20 heures, sans décompensation respiratoire, même avec encombrement. Aucun d'entre eux n'avait une insuffisance respiratoire chronique connue avant l'intoxication. Pour les trois malades aux antécédents éthyliques connus, sans cirrhose clinique, il n'y a pas d'allongement de la durée du coma. L'absence de bilans hépatiques ne permet pas une étude de l'influence de l'état hépatique sur le métabolisme du glutéthimide. Le terrain dans cette série de 40 dossiers n'a pas eu l'importance qu'on serait tenté d'en attendre.

Cette constatation ne doit absolument pas permettre d'extrapoler pour d'autres intoxications puisqu'il s'agit d'un échantillon trop faible.

Là encore, il semble que la thérapeutique de la réanimation générale soit un élément suffisamment efficace pour faire baisser d'une manière appréciable l'influence du terrain.

d - Les toxiques associés :

Parmi les toxiques associés on trouve les barbituriques dans 10 cas, les benzodiazépines dans 5 cas, le méprobamate dans 4 cas, les phénothiazines dans 1 cas, les salicylés dans 2 cas; l'alcool éthylique dans 2 cas et divers cas.

Nous voyons dans le tableau suivant le détail de chaque intoxication associée.

Parmi les toxiques associés :

1 - Les barbituriques, rapides et lents dans 11 cas,

groupe I : 2 cas, observations 16 et 17

groupe II : 5 cas : observations 27,28,29,30 et 31

groupe III : 4 cas, observations 35, 37,38,39

2 - Les benzodiazépines dans 5 cas sûrs, 2 cas incertains :

groupe I : 2 cas, observations 13 et 15

groupe II : 2 cas, observations 25 et 27

groupe III : 1 cas certain, observation 38

2 cas incertains, observations 35 et 40

3 - Le méprobamate dans 4 cas :

groupe I : 2 cas, observations 15 et 18

groupe II : 2 cas, observations 26 et 27

Groupe	N°	Dose de glutéthimide	TOXIQUES ASSOCIES	DOSES
I	13	1,50 à 2 g	Valium 10 mg	5 c
	14	1,50 g	Nubalgyl	6 c
	15	inconnue	Procalmadiol-Valium	inconnues
	16	inconnue	Gardénal 0,01 - Phénothiazines	inconnues
	17	2,50 g	Barbituriques	Inconnues
	18	1 à 2 g	Equanil 400 mg	20 cc
II	24	2, 250 g	Mépronizine	50 c
	25	2, 750 g	Mogadon-Méprobamate	20 c
	26	5 g	Equanil 400 mg	50 c
	27	5 g	Librium 10 mg	50 c
			Equanil 400 mg	
			Vin-barbituriques	inconnues
	28	4 g	Barbituriques	inconnues
	29	2,50 à 10g	Barbituriques Atarax	inconnues
	30	5 g	Médomine	10 c
			Sédormid	40 c
III			Belladénal	20 c
	31	7,5 g	Barbituriques	Inconnues
	35	3,500 g	Mérinax	15 c
			Mogadon	3 c
			Anafranil et valium incertains	
	36		Cortancyl, salicylés, alcool éthylique	inconnues
	37	5 g	N-Oblivon	1 tube
			Algocratine à l'amidopyrine	1/2 tube
	38	15 g	Mogadon	69 c
			N-Oblivon	20 c
			Optanox	31 c
			Vespérax	9 c
	39	2,50 g	Optalidon	62 c
			Théralène sirop	1/2 flac.
	40	3 g	Aspirine	2 tubes
			Valium (incertain)	

4 - Les phénothiazines :

groupe I : 1 cas, observation 16

groupe II : 1 cas : observation 24

5 - les salicylés :

groupe III : 2 cas, observations 36 à 40

6 - L'alcool éthylique :

groupe II : 1 cas, observation 27

groupe III : 1 cas, observation 36

7 - Divers :

Antalgiques : observations 14 et 37

Anti-inflammatoires observation 36

Pyramidon : 2 cas, observations 37 et 39

8 - Antidépresseurs tricycliques :

Aucun cas d'ingestion certaine de ces dérivés.

Pour chacun des trois groupes, la dose de glutéthimide est beaucoup moins importante que lors des intoxications isolées. La potentialisation entre les toxiques semble plus importante avec l'alcool, les salicylés, les barbituriques et le méprobamate.

e - Selon le délai écoulé entre la prise du toxique et l'arrivée en réanimation:

Pour les malades du premier groupe le délai entre l'heure de l'ingestion et l'arrivée en réanimation est située dans une tranche allant de 1 h 30 mn à 24 h, avec un délai moyen de 6 h 40 mn.

Pour les malades du deuxième groupe, l'intervalle va de deux heures à 27 heures avec un délai moyen de 14 h 45 mn

Pour le troisième groupe, l'intervalle va de 1 h 30 à 32 heures avec un délai moyen de 8 h 20 minutes,

Les modalités du transfert entre l'hôpital demandeur et la clinique toxicologique ne sont pas à négliger.

Pour les malades du premier groupe le transfert s'est fait en ambulance ordinaire pour certains, pour d'autres arrivée directe à l'hôpital Fernand Widal

Pour les malades du deuxième groupe, sur 13 malades seulement 6 ont été transférés par les soins du service mobile de réanimation du Professeur CARA

Les malades arrivés en ambulance ordinaire avec ou sans accompagnement médical ont eu pour la majorité des cas des problèmes ventilatoires, ayant nécessité intubation et ventilation contrôlée systématiquement. En fait, un point

important est à signaler : avant 1964 les malades de ce groupe n'ont pas été intubés et ventilés.

Pour les malades du troisième groupe, sur 9 cas, 4 ont été transférés par les soins de service mobile de réanimation.

Les 4 malades transférés dans de telles conditions ont une durée de ventilation contrôlée inférieure à la moyenne pour ce groupe.

Le problème de la dose ingérée sera étudiée plus loin par l'analyse de chaque groupe et lors de la synthèse de l'étude.

Dans notre série nous avons constaté les doses maxima et minima suivantes :

Intoxications isolées :

groupe I : doses allant de 1 g à 7,5 g, dose moyenne 3,750 g

groupe II : doses allant de 3 g à 10 g, dose moyenne 6 g

groupe III : doses allant de 5 g à 10 g, dose moyenne 7,50 g

Intoxications associées :

groupe I : doses allant de 1 g à 3 g, dose moyenne 1,750 g

groupe II : doses allant de 2,250 à 7,5 g, dose moyenne 4,50 g

groupe III : doses allant de 2,500 à 15 g, dose moyenne 6,50 g

B -- ETUDE DES MALADES DU PREMIER GROUPE :

Observations: n° 1 à 18

1 - Présentation :

Dans ce groupe nous trouvons 18 cas, dont 12 intoxications isolées et 6 intoxications associées.

Ces malades ont été hospitalisés dans le secteur de réanimation ou en salle de médecine voisine avec surveillance.

Ils ont été transférés en ambulance ordinaire ou sont arrivés directement à la consultation.

2 - Tableaux :

Nous proposons 4 tableaux

- TABLEAU DU GROUPE I -

N°	AGE	SEXE	DATE DE L'INTOXICATION	DOSE DE GLUTETHIMIDE	TOXIQUES ASSOCIES	D E L A I S		ETAT à L'ARRIVEE
						D ₁	D ₂	
1	15	F	MAI 1969	1 g		2 à 4 h	3 à 5h	Consciente
2	25	M	AVRIL 1969	5 g		17 H	17 h.	Conscient
3	24	F	OCTOBRE 1968	4 g		3 H	3 h.	Coma stade C
4	26	F	JANVIER 1967	7,5 g		2 à 4h.	24 h	Consciente
5	25	F	OCTOBRE 1965	4,250 g		7 h	9 h	Coma stade I
6	35	M	AOUT 1964	3,750 g		2 h	4 h	Conscient
7	23	F	JUILLET 1964	2,500 g		8 h	8 h	Consciente
8	24	F	JANVIER 1964	3 g		9 h	9 h	Consciente
9	18	F	MARS 1964	3,750 g		2 à 4h	5 à 7h	Coma stade C
10	34	F	FEVRIER 1964	3 à 3,750g		3 à 5h	3 à 5h	Consciente
11	52	F	SEPTEMBRE 63	1,750 g		1h.30	1h.30	Consciente
12	64	F	AVRIL 1963	5 g		3 h	3 h	Coma stade I
13	55	M	JUILLET 1967	1,50 à 2 g	Valium 10 mg.5c. Dormopan	3 à 6h	5 à 8h	Coma stade I
14	30	F	JUILLET 1966	1,50 g	Nubalgyll	4 h	5 h	Coma stade C
15	36	M	OCTOBRE 1965	Inconnue	Procalmadiol Valium	3 à 4h	5 à 6h	Coma stade I
16	31	F	NOVEMBRE 1963	Inconnue	Gardénal Op1	2 à 3h	2 à 3h	Consciente
17	45	F	AOUT 1963	2,50 g	Barbituri- ques	4 h	4 h	Coma stade. C
18	26	F	SEPTEMBRE 61	1 à 2 g	Equanil 400mg 20 c.	3 h	3 h	Coma stade I

INTOXICATIONS ISOLEES

N°	Etat de Conscience	Etat neurolo- gique Examen	Etat respi- ratoire	Etat cardio- vasculaire	Tempé- rature respirat.	Traitement et durée
1	Consciente	Normal	Normal	Normal	-	Boissons abondantes
2	Conscient	Normal	Normal	Normal	-	Boissons abondantes
3	Coma stade 0	Normal	Normal	Normal	39°	Diurèse osmo- tique neutre 24 h.
4	Consciente	Mydriase bila- térale. Secous- ses nystagmiques des globes ocu- laires	Normal	TA = 12/9 P = 112 ECG = tachycardie sinusale	37°4	Diurèse osmo- tique neutre 24 h.
5	Coma stade I	R.O.T. vifs polycinétiques	Opacité base droite	TA = 11-7 P = 78	37°2	Diurèse osmo- tique neutre 12 h
6	Conscient	Normal	Normal	Normal	-	Boissons abondantes
7	Consciente	R.O.T. vifs	Normal	TA = 12 - 7	-	Boissons abondantes
8	Consciente	Normal	Normal	TA = 10-7	37°	Boissons abondantes
9	Coma stade 0	Normal	Encembre- ment gauche	TA = 8-6 P = 120 durant 10h	36°8	Diurèse osmo- tique alcali- nisante
10	Consciente	Normal	Normal	TA = 12-8 P = 80	-	Diurèse osmo- tique neutre 12 h.
11	Consciente	Normal	Normal	Normal	37°	Boissons
12	Coma stade I	Hypotonie généralisée	Normal	TA = 20 puis 16 et 13 en 24 h.	36°3	Diurèse osmo- tique alcali- ne et neutre 48 h.

N.B. : Dans les observations (4) et (6) le malade avait reçu du Maxiton

INTOXICATIONS ASSOCIEES

GROUPE I.

N°	ETAT DE CONSCIENCE	ETAT NEUROLOGIQUE	ETAT RESPIRATOIRE	ETAT CARDIO- VASCULAIRE	TEM- PE- RATURE	TRAITE- MENT
13	Coma stade I	Hypotonie généralisée. Nystagmus	Normal	TA = 16/10 P = 84	36°5	Diurèse osmotique neutre 24h
14	Coma stade 0	Mydriase bilatérale	Normal	TA = 13/8 P = 125 ECG rythme sinusal	37	Diurèse osmotique alcaline 48h
15	Coma Stade I	Normal	Normal	TA = 9	-	Perfusion de glucosé
16	Consciente	Normal	Polypnée Fréquence: 30/mn Tirage laryngé Encombrement	TA = 11 P = 90 Puis collapsus durant 3 h.	37°6	Perfusions 24 h
17	Coma Stade 0	Normal	Normal	TA = 10 P = 100	36°8	Perfusions de glucosé
18	Coma stade I	Mydriase bilatérale R.O.T. absents aux membres inférieurs	Normal	Collapsus pendant 12 h.	37°4	Perfusions de glucosé

RECHERCHES DES TOXIQUES

GROUPE I

N°	DOSE DE GLUTETHI- MIDE	TOXIQUES ASSOCIES CONNUS	D ₂	TOXIQUES DANS LE SANG					TOXIQUES DANS LES URINES						OBSER- VA- TIONS
				G	B	S	P	I	G	B	S	P	I	M	
4	7,5 g	-	24h	-	0	-	-	-	+	0	-	-	-	-	
5	4,250g	-	9h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	3 à 3,750g	-	3 à 5h	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	
13	1,50 à 2g.	Valium 10mg5c Dormopan	5à8h	-	22γ /ml	-	-	-	+	65γ/ ml	0	0	0	-	
14	1,50 g	Nubalgyl	5h	-	-	-	-	-	0	0	0	tr- ces	0	+	
15	Inconnue	Procalmadiol Valium	5 à 6h	-	-	-	-	-	-	-	0	+	0	-	
16	Inconnue	Gardénal 0,01	2 à 3h	-	-	-	-	-	-	0	tr- ces	0	0	0	Salicylés dans les urines Expl. prob. de la polypnée
16	2,50	Barbituriques	4h	-	-	-	-	-	-	44γ/ ml	-	-	-	-	
18	1à 2g	Equanil 400mg 20 c	3h	-	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-	Collapsus pendant 12 h

a - un tableau général du groupe I

b - deux tableaux cliniques des intoxications isolées et associées avec état de conscience, état neurologique, état respiratoire, état cardiovasculaire, température à l'arrivée, le traitement institué est indiqué.

c - un tableau des toxiques recherchés selon l'anamnèse et le tableau clinique.

Dans le tableau général, dans la colonne "délais", D1 représente le délai entre l'heure de l'ingestion et l'heure des premiers soins, D2 représente le délai entre l'heure de l'intoxication et l'heure de l'arrivée en réanimation.

Pour les toxiques associés, nous avons indiqué la dose ingérée en signalant le nombre de comprimés de préférence à la dose exprimée en milligrammes ou en grammes, en raison du fait que plusieurs de ces produits sont des associations de nombreuses molécules.

3 - Discussion

Elle portera sur les modifications rencontrées concernant chaque appareil ou système.

a - sur le niveau de conscience

9 malades conscients, soit 50 % des cas avaient ingéré des doses de glutéthimide allant de 1 g à 7,5 g pour les intoxications isolées. Dans les intoxications associées, une seule malade est parfaitement consciente mais la dose de glutéthimide n'est pas connue.

4 malades sont en coma stade 0, également répartis dans les intoxications isolées (dose 4 g environ) et associées (dose 2 g environ)

5 malades sont en coma stade I dont deux dans les intoxications isolées (dose 4,5 g environ) et trois dans les intoxications associées (dose 2 g environ)

b - Sur l'état neurologique :

On découvre trois fois des signes de l'action anticholinergique avec mydriase bilatérale.

Par ailleurs, le tonus est normal dans 11 cas :

- une hypotonie est notée dans 2 cas,
- des réflexes ostéotendineux vifs une fois, abolis une fois
- des secousses nystagmiformes 2 fois

c - sur le plan ventilatoire :

La ventilation est normale dans 15 cas.

- on trouve un encombrement dans 1 cas et une opacité radiologique dans un cas.

- l'observation dans laquelle est notée une polypnée avec fréquence à 30 mouvements par minute a fait rechercher les salicylés dans les urines, qu'on a retrouvé, sans notion anamnestique.

d - sur le plan cardio-vasculaire

- l'état hémodynamique est satisfaisant dans 14 cas,
- dans 3 cas, il est noté un collapsus pouvant durer 12 heures comme dans l'observation 18
- dans 1 cas on a noté une hypertension
- pour les trois collapsus on constate :
 - . l'association à du méprobamate dans 1 cas
 - . l'association à des salicylés dans 1 cas avec polypnée
 - . une intoxication isolée avec 3,750 g. de glutéthimide

e - sur le plan obstétrical :

- dans ce groupe où 4 femmes intoxiquées étaient enceintes, l'intoxication n'a donné lieu à aucun retentissement sur la poursuite de la grossesse et sur le fœtus.

f - la thérapeutique instituée :

- ce groupe d'observations porte sur une période de 8 ans avec des modifications dans la thérapeutique :

- diurèse osmotique neutre dans 6 cas
- diurèse alcalinisante dans 3 cas
- perfusions de glucosé dans 4 cas
- boissons abondantes dans 6 cas

g - conclusion :

Pour le groupe I plusieurs points sont à noter :

- les doses de glutéthimide vont de 1 g à 7,5 g en intoxications isolées et de 1 à 2 g 50 pour les intoxications associées,
- pour ces doses là il faut noter la variabilité de la susceptibilité individuelle puisqu'une malade est parfaitement consciente après l'ingestion de 7,50 g et une autre en intoxication associée est en coma stade I avec 1 à 2 grammes.

- sur le plan thérapeutique générale ces malades au tableau clinique bénin représentent une indication limite du transfert en service de réanimation. Cependant une diurèse osmotique est très souvent nécessaire avec la

surveillance clinique et biologique qu'elle comporte. D'autre part, la survenue possible à l'arrivée ou secondairement d'un collapsus demande une surveillance régulière de la pression artérielle et sa correction éventuelle par remplissage sous contrôle de la pression veineuse centrale.

C - ETUDE DU DEUXIEME GROUPE : OBSERVATIONS N° 19 à 31

1 - Présentation

Ce groupe comprend 13 observations d'intoxications isolées et associées.

Tous ces malades sont arrivés en coma stade. I - II, stade II et stade II et III

Sur ces 13 malades, 10 ont eu une intubation endotrachéale et 9 ont été ventilés par appareil d'Engstrom durant une période allant de 8 h à 72 h.

Aucun décès dans ce groupe là n'est à noter.

2 - Tableaux :

Nous proposons pour ce groupe de malades atteints d'intoxications modérées, quand à l'état clinique à l'arrivée et à l'évolution, trois tableaux :

- un tableau général
- un tableau résumant l'état clinique
- un tableau concernant les recherches de toxiques

3 - Discussion :

Dans ce groupe de 13 malades, plusieurs remarques sont à faire :

a - en ce qui concerne la dose ingérée :

- en intoxication isolée elle oscille entre 3 et 10 g avec une dose moyenne de 6 g,

- en intoxication associée la dose va de 2,250 g à 7,5 g avec une dose moyenne de 4,50 g.

b - en ce qui concerne le niveau de conscience :

Tous les malades sont dans un état de coma de profondeur moyenne.

A un examen plus fin on constate que le coma est d'autant plus profond (observations n° 20, 23, 27, 30, 31) que l'âge est plus important, que le délai D2 entre l'heure de l'ingestion et l'heure d'arrivée en service spécialisé est plus important. La corrélation entre stade du coma et doses ingérées est là encore sujette à des variations individuelles, ce qui laisse supposer une susceptibilité différente au médicament. On ne peut que formuler des hypothèses : absorption intestinale variable, métabolisme intra-hépatique plus ou

- TABEAU GENERAL DU GROUPE II -

N°	AGE	SEXE	DATE	DOSE DE GLUTETHI- MIDE	TOXIQUES ASSOCIES	DELAIS		STADE CLINI- QUE DE COMA	OBSERVA- TIONS TRANS- FERT
						D ₁	D ₂		
19	27	F	AVRIL 69	10 g	-	1h15	3 h	II	Transfert CARA
20	35	F	Février 68	3 g	-	2h	9h.30	II-III	Transfert CARA
21	17	F	Janvier 68	5 g	-	3h30	5h.30	II	Transfert CARA
22	25	F	Juin 66	5 à 10 g	-	30'à1h	5hà6h	I-II	Transfert CARA
23	47	M	Avril 65	5 g	-	7 h	27 h	II- III	Transfert Médecin
24	25	F	Juillet 69	2,250g	Mépronizine 30 c	17h	20 h	II	Transfert CARA
25	39	M	Avril 66	2,750g	Mogadon 20 c Méprobamate	6à8h	8à10h	I-II	Ambulance
26	50	M	Novembre 65	5 g	Equanil 400mg 50 c	17 h	17h30	II	Ambulance
27	32	M	Mai 65	5g	Librium 10mg 50c Equanil 400 mg 20c Alcool éthyli- que Barbituriques	16 h	27h	II-III	Transfert CARA
28	45	M	Avril 65	4 g	Barbituriques	8hà12h.	20h30	II-III	Transfert CARA
29	50	F	Septembre 64	2,5 g à 10g	Atarax	8 à 12 h.	10 à 14 h	I-II	Ambulance
30	28	F	Avril 64	5 g	Médomine 10c Sédormid 40c Bella- dénal 20c	1 h	18h	I puis III	Grossesse au 4ème mois Ambulance
31	17	M	Juin 63	7,5 g	Barbituriques	15 h	17 h	II-III	Ambulance

TABLEAU CLINIQUE DU GROUPE II

N°	Stade du coma	Etat neurologique	Etat de la fonction respiratoire					Etat cardio-vasculaire	Température
			Ventilat. spontanée	Encomb.	Radio	Intub.	Vent. contr.		
19	II	Hyper-tonie	+	0	Nle	+	45h	TA = 11/7 P = 80 ECG=R.sinusal	36° 2
20	II-III	Hypertonie Mydriase	+	Nul puis ++	Nle	+	20h	TA = 11/5 P = 100 ECG= R.sinusal	35° 9
21	II	Hypotonie mydriase	+	+	opacité gauche	+	45h	TA = 11 P = 102	36° 2
22	I -II	Nuque raide R.O.T.vifs F.O. et P.L. Nx	+	+++	opacité diffuse	+	72h	TA = 10/7 P = 70 ECG:R.sinusal S. Systolique	36° 1
23	II-III	Trismus hypertonie	+	++	Opacité diffuse	+ spasme ?	9 h	TA = 12/7 P = 75 E.C.G.R.sinusal	37° 5
24	II	Tonus NI	=	0	Normalé	+	13h	TA = 11/7 P = 100 ECG: R.sinusal	35°
25	I - II	Hypertonie Myosis	+ Tachypnée	0 puis ++	Opacité diffuse	+ se-cond.	11h	TA = 8	36°
26	II	Hypertonie Myosis Agitation	+ Tachypnée	+++	Opacité diffuse	0	0	TA = 15/10 P = 130 ECG:R.sinusal	37° 3
27	II-III	Hypertonie Myosis	+	0 puis ++	Opacité	+	16h	TA = 13/8 P = 90 ECG:bloc de branche droit	38°
28	II-III	Hypertonie Myosis	+	+++	Opacité diffuse	+	8h	TA = 11/7 P = 120 ECG:R.sinusal	36° 9
29	I-II	Hypertonie Trismus	+	++	Normale	impossible	0	TA = 16 P = 128	37° 5
30	I puis III	Hypotonie Mydriase	+	0 puis ++	Opacité	+ secon-daire	0	TA = 12/8 P = 140	36° 8
31	II-III	Hypertonie Myoclonie Myosis	+	0	Normale	0	0	TA = 10/7 P = 85	37° 6

RECHERCHE DES TOXIQUES DANS LE SANG ET DANS LES URINES

GROUPE II

N°	TOXIQUES DANS LE SANG					TOXIQUES DANS LES URINES						DIURESE OSMO- TIQUE
	G	B	S	P	I	G	B	S	P	I	M	
19	-	0 0	-	-	-	-	0	0	0	0	-	Neutre
20	-	0	-	-	-	+++	0	-	-	-	-	Neutre
21	-	0	0	0	0	tra- ces	0	-	-	-	-	Neutre
22	-	0	-	-	-	+++ +++	0	-	-	-	-	Neutre
23	-	0	-	-	-	-	0	0	douteux	0	-	Neutre
24	-	-	-	-	-	-	0	0	traces	0	++	Neutre
25	-	0	-	-	-	0	0	0 0	0 traces	0 0	+++	Alcali- ne
26	-	-	-	-	-	+ +	0 0	0 0	0 0	0 0	+ +	Neutre
27	-	12 γ /ml 14 γ /ml	-	-	-	-	16 γ /ml 18 γ /ml	0	0	0	-	Alcali- ne
28	-	48 γ /ml 84 γ /ml	-	-	-	-	120 γ /ml 200 γ /ml	0	0	0	-	Neutre et Alcali- line
29	-	-	-	-	-	-	30 γ /ml	0	0	0	-	Alcali- line
30	-	30 γ /ml 20 γ /ml	-	-	-	-	55 γ /ml 40 γ /ml	0	0	0	-	Alcali- line
31	+ +	20 γ /ml	-	-	-	+	15 γ /ml	0	0	0	-	Alcali- line

Légendes : G : Glutéthimide I : Imipramine
 B : Barbituriques M : Métrobamate
 S : Salicylés
 P : Phénothiazine

moins important, séquestration tissulaire fonction de l'obésité ou de la teneur en graisse de l'organisme, élimination urinaire dépendante de la polyurie osmotique, enfin l'anamnèse n'est jamais formelle. Les doses ingérées connues sont seulement hautement probables et jamais certaines.

c - en ce qui concerne l'état neurologique :

Les auteurs américains ont très souvent décrit un tableau clinique avec agitation, hypertonie, crises convulsives. Dans un certain nombre de cas, un oedème cérébral a été mis en cause cliniquement, avec confirmation à la ponction lombaire et découverte de vérification systématique en cas d'évolution mortelle.

Dans cette série, pour 2 malades (observations 22 et 26) la ponction lombaire après fond d'oeil a été pratiquée car une étiologie neurologique ne pouvait être formellement éliminée. Dans un cas, (observation 26), le liquide était peut être légèrement hypertendu, sans autre anomalie.

L'hypothèse d'un oedème cérébral n'est donc pas à rejeter. Cependant ces malades ont eu tous les deux des difficultés respiratoires avec hypo-ventilation alvéolaire, encombrement important, et hypercapnie clinique.

Une autre hypothèse peut être formulée : l'action anticholinergique du toxique à fortes doses réaliserait ce tableau d'agitation et d'hypertonie.

La mydriase est retrouvée 2 fois sur 5 intoxications isolées et 1 fois sur 8 dans les intoxications associées. Un myosis est noté dans 3 cas sur 8 des intoxications associées et jamais dans les intoxications isolées, l'effet d'un autre toxique est probablement en jeu.

L'hypertonie est retrouvée dans 2 cas en intoxications isolées et dans 6 cas en intoxications associées. Quoique la nature des toxiques soit variable, il est probable que certains d'entre eux puissent induire un tel état.

d - en ce qui concerne l'état respiratoire :

Pour 3 malades sur 13, l'encombrement est absent ou minime. Par contre pour les 10 autres malades il existe d'emblée ou secondairement, une situation clinique bien connue chez tout coma toxique. La fréquence de ces encombrements semble plus liée à la durée du coma et de la ventilation contrôlée, au délai entre l'heure de l'ingestion et l'heure de l'arrivée en réanimation, à l'état pulmonaire antérieur, aux conditions de transfert qu'à un effet propre du toxique.

En ce qui concerne l'intubation endotrachéale, elle a été mise en place dans 10 cas sur 13, Les 3 cas où on ne l'a pas pratiquée sont : un cas avec trismus important (observation 29), un cas avec agitation (observation 26),

enfin un cas antérieur à 1964, période où l'indication d'intubation trachéale n'était pas systématique sur ce type de coma.

L'intubation était délicate dans l'observation 20 par suite d'une arthrose cervicale et dans l'observation 23 du fait d'un encombrement sus-glottique et laryngo-trachéal associé à un spasme de la glotte ou à une hypotonie laryngée, accident rapidement résolutif.

La ventilation contrôlée est réalisée dans 9 cas de durée variable allant de 8 h à 72 h, plus longue cependant dans les intoxications isolées.

c - en ce qui concerne l'état hémodynamique :

Dans ce groupe la tachycardie est fréquente. Liée à l'action anticholinergique ou à l'hypoxie, elle a approximativement la même fréquence que dans d'autres intoxications.

Une tension basse est notée dans l'observation 25, la prise associée de méprobamate est probablement à l'origine de ce collapsus.

f - L'hypothermie

Elle est retrouvée dans deux cas : observations 20 et 24.

g - l'évolution :

Elle a été favorable dans tous les cas et pour ce groupe donné d'intoxications moyennes, on retrouve la susceptibilité variable de chaque organisme. La constatation d'un encombrement pulmonaire rapidement installé, d'un état neurologique variable allant de l'hypertonie à l'hypotonie, d'un malade à l'autre fait discuter l'importance relative des effets anticholinergiques et dépresseurs du glutéthimide sur le système nerveux central.

La possibilité d'un oedème cérébral débutant n'est pas à éliminer et serait corrigée par la diurèse osmotique neutre avec mannitol.

Enfin, la durée de ventilation contrôlée est beaucoup plus longue dans les intoxications isolées. Ceci peut parfaitement s'expliquer par la dose en moyenne plus élevée de glutéthimide et surtout par sa lente élimination.

Le retentissement hémodynamique dans les intoxications moyennes à ces doses là, paraît lié aux conditions ventilatoires du malade plutôt qu'à un effet dépresseur propre sur le système cardio-vasculaire. Cependant là encore, la survenue possible d'un collapsus impose une surveillance régulière des chiffres de la pression artérielle et de la pression veineuse centrale.

La polyurèse osmotique est satisfaisante quant à son résultat.

2.- ETUDE DU TROISIEME GROUPE : OBSERVATIONS N° 32 à 40.-

1°) Présentation

C'est le groupe le plus intéressant tant par la gravité clinique du tableau rencontré que par les problèmes plus nombreux posés par les détresses respiratoire et circulatoire fréquentes et par l'épuration du toxique.

C'est malheureusement aussi dans ce groupe que l'on trouve les deux cas d'évolution mortelle.

2°) Tableaux

Nous reprenons les mêmes tableaux que pour l'étude du groupe II, c'est-à-dire :

- Tableau général
- Tableau clinique
- recherches et dosages des toxiques associés.

3°) Relation des 9 observations.

- Observation n° 32

Madame BOU..., 32 ans

Ingestion en MAI 1968 de 4,750 g. de glutéthimide

Premier examen médical 1/2 heure après.

Arrivée directe à l'Hôpital Fernand Vidal, 1 h. 30 après ingestion du toxique.

A l'entrée : - Coma stade IV, pupille normale, réflexe photomoteur présent, hypotonie, réflexes ostéo tendineux abolis, cutanés plantaires en flexion.

- Ventilation spontanée présente, pas d'encombrement, cyanose des extrémités.

- Etat hémodynamique satisfaisant : TA 10/7,5 ;

Pouls : 120

- Globe vésical

- Température 36,6

Thérapeutique instituée : intubation, ventilation contrôlée pendant 8 heures, diurèse osmotique neutre, sonde vésicale.

Bilan biologique : hypokaliémie à 2,7 mEq à l'entrée, réserve alcaline à 40 volumes, examens restants normaux.

Evolution : guérison sans complication ni séquelles.

Au total : intoxication par 4,750 g de glutéthimide, arrivée très tôt après l'ingestion en coma stade IV, sans difficultés respiratoire et circulatoires, d'évolution favorable.

- Observations N° 33

Mr CHO..., 26 ans.

Ingestion en septembre 1965 de 10 g de glutéthimide?

Premier examen médical 2 à 4 h après : coma stade III, hypotonie, abolition des réflexes ostéotendineux.; pose d'un abord veineux, intubation, ventilation contrôlée; injection de Nalorphine car l'on craint une intoxication associée par opiacées.

Transfert CARA

A l'arrivée en réanimation : - coma stade III-IV, avec mydriase bilatérale réflexes photomoteurs non retrouvés, hypotonie, réflexes ostéotendineux absents.

- Ventilation spontanée très faible, puis nulle pendant 24 heures, encombrement bronchique bilatéral avec traduction radiologique.

- Bon état hémodynamique après correction d'un collapsus; TA 13,5/7, pouls 60; E.C.G. : rythme sinusal..

- température 34°7

Thérapeutique instituée : - ventilation contrôlée pendant 38 heures

- diurèse osmotique neutre pendant 3 jours.

Bilans biologiques : hyperleucocytose à 14000 G.B., avec polynucléose neutrophile à 88 %, réserve alcaline 38 volumes.

Evolution : récurrence de collapsus entre la 24ème heure et la 54ème heure de l'intoxication.

Au total : intoxication par 10 g de glutéthimide, sans dérivé opiacé associé, vu entre la 2ème et la 4ème heure en coma stade III avec hypoventilation alvéolaire et collapsus; après transfert dans de bonnes conditions, poursuite de la ventilation contrôlée pendant 38 heures, encombrement pulmonaire durant 40 heures; collapsus récidivant. Evolution favorable.

Observation n° 34

Mr. COMM....., 34 ans

Ingestion en MAI 1965 de 5 à 10 g de glutéthimide.

Premier examen médical 9 heures après : coma stade III-IV, hypotonie, mydriase bilatérale, abolition des réflexes ostéotendineux, signe de Babinski bilatéral.

TABLEAU GENERAL DU GROUPE III

N°	AGE	SEXE	DATE DE L'INTOXICATION	DOSE DE CLUTETHIMIDE	TOXIQUES ASSOCIES	D E L A I S		STADE CLINI- QUE DU COMA	OBSERVA- TIONS TRANSFERT
						D ₁	D ₂		
32	32	F	Mai 68	4,750 g	0	1/2h	1h.30	IV	Arrivée directe F. WIDAL
33	26	M	Septem- bre 65	10 g	0	2à4h	5 à 7h	III- IV	Transfert CARA
35	26	F	Octo- bre 68	3,5g	Mérinax 15 c Mogadon Valium ? Anafranil ?	2 h	4 h	III- IV	Trans- fert CARA
36	76	F	Septem- bre 68	Inconnue	Cortancyl Salicylés Alcool éthyli- que	3 h	5 h	IV	Ambulan- ce ordi- naire
37	22	F	Août 68	5 g	N-Oblivon: 1 tube Algocratine à l'amidopyrine	1 h	5 h	III	Ambulan- ce ordi- naire + médecin
38	35	F	Septem- bre 66	15 g	Mogadon 69c N-Oblivon 20c Optanox 31 c Vespérax 9 c	1 h30	2 h	IV	Arrivée directe à F WIDAL
39	32	F	Octo- bre 66	2,500 g	Optalidon 62 c Théralène sirop	1 h	32 h	III	Trans- fert CARA
40	32	F	Jan- vier 66	3 g	Aspirine: 2 tu- bes Valium	5 h	6h30	III- IV	Ambulan- ce ordina- ire

TABLEAU CLINIQUE DU GROUPE III

N°	STADE DU COMA	ETAT NEURO- LOGIQUE	ETAT DE LA FONCTION RESPIRATOIRE					ETAT CARDIO- VASCULAIRE	TEMPE- RATURE
			Ventila- tion spon- tanée	Encom- brement	Radio	Intu- ba- tion	Ventil- contr.		
32	III	Hypotonie RPM + ROT = 0	+	0	Normale	+	8 h	TA = 10/7,5 P = 120	36°6
33	III	Hypotonie Mydriase	+ - pauses	++	Opacité diffuse	+	38 h	Collapsus avant transfert TA = 13 P = 60 E.C.G.=R.sinusual	34°7
34	III- IV	Tonus va- riable Mydriase R.O.T.=0 Babinski bilat	+ Tachypnée	++	Opacité diffuse	+	30 h	TA = 9,5/5 P = 120 Galop gauche	37°
35	III- IV	Mydriase R.P.M. +	+ pauses	Nul puis +++	Opacité diffuse	+	92 h	TA = 10/6 P = 60	35°
36	IV	Hypotonie R.P.M.= 0 R.O.T.= 0	+	Nul puis ++	Opacité diffuse	+	72h	TA = 7/5 P = 75	35°4
37	III	Mydriase R.P.M.=0 R.O.T.=0	+	0	Normale	+	11 h	TA = 9/5 P = 92 E.C.G.=PR20/100	35°2
38	IV	Mydriase R.P.M.=0 R.O.T.=0	+	Nul puis +++	Opacité diffuse	+	17 j	TA = 8,5 P = 110 puis 4 arrêts car- diaques	33°
39	III	Hypotonie R.P.M. + R.O.T.=0	+ irréguli- ère	Nul puis ++	Opacité diffuse	+	48 h	TA = 7	36°8
40	III- VI	Mydriase R.P.M.= + R.O.T.=0	+ Tachypnée	++	Opacité diffuse	+	15h	TA = 11,5/6 P = 80	37°

RECHERCHE DES TOXIQUES DANS LE SANG ET DANS LES URINES

GROUPE III

N°	Toxiques dans le sang						Toxiques dans les urines						DIURÈSE OSMO- TIQUE
	G	B	S	P	I	M	G	B	S	P	I	M	
32	-	-	-	-	-	-	0	-	0	0	0	-	Neutre
33	-	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	-	Neutre
34	-	0	-	-	-	-	+	0	0	0	0	0	Neutre
35	-	0	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	Neutre
36	+	-	-	-	-	-	+	-	+	0	0	-	Alcalini- sante Dialyse péritoné- ale avec recherche positive
37	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0	0	-	Neutre
38	-	20 γ/ml 37 γ/ml 48 γ/ml 29 γ/ml 44 γ/ml 20 γ/ml 20 γ/ml traces	-	-	-	-	++ ++ 0 ++ ++ + +	29 γ/ml 36 γ/ml 37 γ/ml 47 γ/ml 57 γ/ml 32 γ/ml 54 γ/ml traces	0	0	0	+++ ++ ++ traces 0	Alcaline et neutre
39	-	0 44 γ/ml 28 γ/ml 23 γ/ml	-	-	-	-	-	Présents 58 γ/ml 28 γ/ml 26 γ/ml	0	0	0	0	Neutre
40	-	-	375 γ/ml 0 0	-	-	-	-	0 0 0	100 γ/ml 200 γ/ml 0	0	0	-	Neutre

Tachypnée irrégulière, bruit de galop gauche, tension : 8,5/5, pouls 120

Transfert CARA après intubation, ventilation contrôlée.

Arrivée en réanimation 13 heures après ingestion :

- coma stade III-IV, mydriase bilatérale, réflexe photomoteur présent, réflexes ostéotendineux abolis, cutanés plantaires en flexion, alternance d'hypertonie et d'hypotonie.

- sous ventilation contrôlée, encombrement important

- bon état hémodynamique, TA 10/5, pouls 120, E.C.G. : rythme sinusal.

- Température 38°.

Thérapeutique instituée : - ventilation contrôlée de 34 heures

- diurèse osmotique neutre pendant 48 heures

Bilans biologiques : hyperleucocytose à 17800 GB à la 36ème heure avec polynucléose.

Recherches de toxiques : glutéthimide présent dans les urines.

Evolution : guérison au 3ème jour .

Au total : coma par ingestion d'une dose non précise (5 à 10 grammes) de glutéthimide, intoxication remarquable par la variabilité des signes neurologiques : phases d'hypotonie et d'hypertonie, signes pyramidaux alternant avec réponse en flexion du cutané plantaire.

- Observation n° 35

Mme. REV..., 26 ANS

Ingestion en octobre 1968 de 3,5 g de glutéthimide, de 15 comprimés de Mérinax, de quelques comprimés de Mogadon, peut-être Anafranil et valium.

Premier examen médical 2 heures après : - Coma stade II-III, cyanose des extrémités, collapsus avec TA 8/4.

Transfert CARA après correction du collapsus par remplissage vasculaire et corticothérapie, malade intubée et ventilée.

A l'arrivée en réanimation : à la 4ème heure,

- coma stade III-IV, mydriase bilatérale, réflexes photomoteurs présents, réflexe ostéotendineux faible, cutanés plantaires indifférents.

- ventilation spontanée très faible, avec pauses, encombrement débutant.

- Etat hémodynamique instable avec TA variable; correction du collapsus par transfusion; E.C.G. rythme sinusal, dextrorotation de Q.R.S.
- Température 35°
- Examen gynécologique normal

Thérapeutique instituée : - lavage gastrique sous intubation
- ventilation contrôlée pendant 92 heures
- diurèse osmotique neutre pendant 5 jours
- correction de l'instabilité tensionnelle persistante durant 3 jours par apport de sang.

Bilan biologique :

- Hématocrite à 33 % puis à 43 % après transfusion
- Réserve alcaline 45 volumes
- Electrolytes et gaz du sang normaux

Evolution : - Réveil au 4ème jour
- Complication : lymphangite du catécher

Au total : Coma par intoxication associée de glutéthimide à dose modérée de barbituriques et de Benzodiazépine. Evolution favorable au 4ème jour.

- Observation n° 36

- Mme SAL..., 76 ans

Ingestion en septembre 1968 d'une dose inconnue de glutéthimide associée à une prise indéterminée de cortancyl, de salycilés et d'alcool éthylique.

Premier examen médical 3 heures après .

Transfert en ambulance ordinaire

Arrivée en réanimation : - coma stade IV, hypotonie, pupilles en position moyenne, réflexes photomoteurs non retrouvés, réflexes ostéotendineux abolis
- ventilation spontanée faible
- collapsus, TA 7/5, pouls 80, E.C.G. rythme sinusal.
- température 35° 4

Thérapeutique instituée : - intubation, ventilation contrôlée pendant 72 heures.
- diurèse osmotique alcalinisante pendant 5 jours.

- dialyse péritonéale posée à la 10ème heure, laissée en place pendant 62 h.

Bilan biologique : - hémocrite 35 %, réserve alcaline : 42 volumes, électrolytes normaux.

Recherches de toxiques :

- Glutéthimide retrouvé dans le sang, le liquide de dialyse péritonéale, et les urines.
- salicylés retrouvés dans les urines

Evolution : malgré la gravité du tableau clinique à l'entrée, chez cette femme âgée, le réveil est obtenu au 4ème jour.

- Après réveil passage en salle de médecine.
- 9 jours après l'intoxication, brusque perte de conscience coma stade IV, gasp, mydriase bilatérale, hypotonie, signe de Babinski bilatéral; intubation et ventilation contrôlée, décès 12 heures après par arrêt cardiaque irrécupérable.

Au total : intoxication grave chez une femme âgée; épuration rénale et extra-rénale des toxiques absorbés; réveil au 4ème jour; décès au 9ème jour par arrêt cardiaque après accident vasculaire du tronc cérébral, très probable.

- Observation n° 37

Mlle REB... , 22 ans

Ingestion en août 1968 de 5 g de glutéthimide de N-Oblivon et d'algocratine à l'amidopyrine.

Premier examen médical : 1 heure après : - coma stade III-IV, hypotonie; ventilation spontanée très faible; collapsus avec TA : 8/6

Transfert en ambulance ordinaire avec médecin convoyeur après intubation et ventilation.

Arrivée en réanimation 5 heures après l'ingestion :

- coma stade III-IV, hypotonie, mydriase bilatérale, réflexes photomoteurs absents, réflexes ostéotendineux abolis.

- ventilation spontanée très faible, cyanose, pas d'encombrement
- T.A. : 9/5, pouls 92; E.C.G. : axe gauche, allongement de P.R. : 20/100 seconde.
- Température 35° 2

Thérapeutique instituée : - ventilation contrôlée pendant 11 heures
- diurèse osmotique neutre pendant 36 heures

Bilans biologiques : - Hématocrite 33 %, Electrolytes normaux.

Recherches de toxiques : aucun toxique retrouvé dans le sang et dans les urines.

Evolution : favorable avec réveil à la 12ème heure, état confusionnel de quelques heures après la 22ème heure.

Au total : coma profond de brève durée par intoxication avec 5 g de glutéthimide, associée à la prise de tranquillisants et d'antalgiques
- Réveil à la 12ème heure.

- Observation n° 38

Mme. PAS ..., 35 ans

Ingestion en septembre 1966 de : - 15 g de glutéthimide (60c)
- 59 c de Mogadon
- 20 c de N-Oblivon
- 31 c d'Optanox
- 9 c de Vespérax

Premier examen médical 1 heure 30 après l'ingestion :

- Coma stade III-IV, hypotonie, réflexes ostéotendineux abolis.

Arrivée en réanimation, à la 2ème heure : - coma stade IV, hypotonie, mydriase bilatérale, réflexes photomoteurs absents, réflexes ostéotendineux très faibles, symétriques.

- ventilation spontanée très faible puis pause; cyanose.

- TA 8,5/5, pouls 110; E.C.G.; rythme sinusal

- Température : 33°.

Thérapeutique instituée : - Pose d'un abord veineux; diurèse osmotique
alcalinisante

- Intubation, ventilation contrôlée
- Monitoring cardiaque
- Sonde vésicale
- Réchauffement prudent.

Dans l'évolution de cette intoxication gravissime, on retient les points essentiels suivants :

1°) La malade a présenté 6 jours de coma dépassé avec absence d'activité cérébrale enregistrable entre le 3ème jour et le 9ème jour. La durée totale du coma est supérieure à 13 jours.

2°) La malade a présenté une insuffisance circulatoire majeure de 8 jours par expansion des territoires veineux à basse pression longtemps résistante à la thérapeutique par remplissage; l'insuffisance circulatoire aiguë s'est compliquée de 4 arrêts cardiaques en 5 jours, dont un de 30 minutes, tous récupérés, reprise d'un rythme sinusal.

3°) L'état ventilatoire, satisfaisant les 5 premiers jours s'est progressivement aggravé avec pneumopathie staphylococcique bilatérale, pyopneumothorax gauche au 12ème jour, drainé 3 jours. Une acidose gazeuse avec hypoxie et hypercapnie apparaît au 9ème jour, persistante jusqu'au 17ème jour. La malade est restée pendant les 17 jours d'hospitalisation en ventilation contrôlée. La gravité du problème pulmonaire avec hypoxémie importante a justifié le transfert au centre de réanimation de l'Hôpital Claude Bernard.

4°) La température centrale est restée inférieure à 35° pendant 7 jours

5°) Les bilans biologiques : - après l'arrêt cardiaque du 2ème jour, on a noté l'apparition d'une acidose mixte importante résolutive secondairement, associée à une insuffisance rénale transitoire et de troubles de la coagulation dont l'origine n'est pas sûre, peut-être plus liée à un foie de choc qu'à une coagulopathie de consommation.

- Ces troubles de la coagulation ont persisté et associés à la cortico-thérapie ont favorisé la survenue d'hématémèses sur ulcère gastrique, compliquées d'un arrêt cardiaque récupéré, au 10ème jour.

- Une hypochlorémie est constante par ailleurs.

- La kaliémie est restée variable, en fonction de l'état rénal plus que des apports.

6°) Les recherches de toxiques ont confirmé la lente élimination du glutéthimide puisqu'une recherche urinaire est positive au 13ème jour.

7°) L'électroencéphalogramme : après aggravation en 48 heures du tracé électrique avec, au 3ème jour absence d'activité décelable, au 9ème jour un 4ème tracé révèle la reprise d'une activité continue; au 5ème tracé, on découvre une réapparition de la réactivité. L'amélioration du tracé s'est poursuivi et la veille de son transfert on notait une réorganisation de l'activité de base chez cette malade.

8°) L'évolution après transfert dans le centre de réanimation de l'hôpital Claude Bernard s'est faite vers une aggravation progressive, avec cachexie. La nécrose parenchymateuse pulmonaire s'est poursuivie. Plusieurs complications sont survenues notamment rupture du tronc artériel brachio-céphalique. La malade est décédée, malgré la qualité de la réanimation.

- Observation n° 39

Mme. GUYO ..., 32 Ans

Ingestion en octobre 1966 de 2,50 grammes de glutéthimide, de 62 comprimés d'optalidon et de sirop de théralène, 1/2 flacon.

Premier examen médical à la première heure : - coma stade II-III, hypotonie, réflexes ostéotendineux abolis; détresse respiratoire et hypoventilation alvéolaire, collapsus persistant durant 4 heures avec TA : 7/5.

- Malade mise en salle de médecine, perfusée avec sérum glucosé et bicarbonaté. Détérioration progressive de l'état clinique.

- Transfert CARA à la 30ème heure après intubation et ventilation

- Arrivée en réanimation à la 32ème heure : - coma stade III, hypotonie, pupilles normales, réflexes ostéotendineux absents.

- ventilation spontanée faible

- Collapsus avec TA : 7/5

Thérapeutique instituée : - Poursuite de la ventilation contrôlée

- diurèse osmotique alcalinisante et neutre

- correction de l'insuffisance circulatoire par remplissage

Bilan biologique : Alcalose mixte avec hypokaliémie.

Evolution : - ventilation contrôlée pendant 48 heures; encombrement important installé secondairement

- détresse circulatoire pendant 20 heures

- réveil après 72 heures de coma

Au total : Intoxication vue tardivement à la 32ème heure, mise pendant 30 heures dans les conditions d'une salle de médecine; aggravation, transfert secondaire en réanimation toxicologique; ventilation contrôlée de 48 heures. Réveil, sans complication.

- Observation n° 40

Mme. SPO ..., 32 ans

Ingestion en janvier 1966 de 3 grammes de glutéthimide, de deux tubes d'aspirine, et de valium.

Premier examen médical à la 5ème heure : - coma stade III, hypotonie.

Transfert en ambulance ordinaire

Arrivée en réanimation 6 h. 30 après l'ingestion:- coma stade III-IV, hypotonie mydriase bilatérale, réflexes ostéotendineux abolis.

- Tachypnée à

24/mn, encombrement.

- Bon état hémodynamique.

Thérapeutique instituée : - intubation, ventilation contrôlée
- diurèse osmotique alcalinisante.

Bilans biologiques : hyperleucocytose à 20.000 GB avec polymucléose à 71%.

Recherches des toxiques : - Salicylémie : 375 γ /ml
- Salicylurie : 100 γ /ml puis 200 γ /ml

Evolution : ventilation contrôlée pendant 15 heures, pas de détresse cardio-circulatoire.

Au total : Coma de 20 heures après une phase d'altération profonde du niveau de conscience; ventilation contrôlée pendant 15 heures; pas de complication hémodynamique.

Au terme de la relation de ces 9 observations, le tableau d'une intoxication grave par le glutéthimide peut-être dressé comme suit :

- En intoxication isolée : à partir de 4,50 grammes et au-dessus, l'intoxication peut-être grave d'emblée avec coma stade III-IV, détresse respiratoire et hypoventilation alvéolaire, détresse circulatoire. Traitée avec les moyens de la réanimation, ce tableau peut rapidement se modifier favorablement. En fait, une telle évolution ne peut se faire dans plusieurs cas, du fait de la découverte trop tardive, ou d'un transfert impossible. Dans ce cas, le risque vital est en jeu et ce coma toxique grave peut évoluer vers un état de choc irréversible.

- En intoxication associée : la dose de glutéthimide peut être très faible, variable avec la nature et les doses des toxiques associés. Une potentialisation paraît plus importante avec l'alcool éthylique, le méprobamate, les barbituriques, les tranquillisants, chacun de ces toxiques ayant de surcroît des atteintes électives.

Le tableau clinique observé est très voisin de celui d'un coma toxique grave induit par hypnotiques, tranquillisants, neuroleptiques.

Le traitement institué visera à accroître l'excrétion rénale du toxique, à pallier aux défaillances des appareils respiratoire et cardio-vasculaire par la ventilation contrôlée et par la correction de tout collapsus avec surveillance des chiffres de la TA, de la pression veineuse centrale, et monitoring cardiaque.

4°) Discussion thérapeutique concernant l'épuration extra-rénale.-

Dans notre expérience, très modeste, une malade a subi une double épuration rénale et extra-rénale. L'efficacité d'une telle méthode n'est pas à mettre en doute, encore que plusieurs inconnues subsistent : une dose indéterminée de glutéthimide, l'absence de taux sanguins, urinaires et du liquide de dialyse. Les recherches n'ont pu être que qualitatives et non quantitatives ce qui ne nous permet pas de conclure de manière définitive .

Le seul argument qui nous paraisse favorable est la relative rapidité du réveil dans ce cas là par rapport à des intoxications comparables traitées par polyurie osmotique.

Dans le cas de l'observation n° 38, une double ou triple épuration rénale et extra-rénale aurait-elle permis de diminuer la durée du coma et la survenue de multiples complications ?

L'étude des dossiers d'intoxications traitées par épuration extra-rénale, peut nous permettre de dire, qu'en effet la clearance ainsi obtenue aurait été nettement supérieure à celle de la polyurie osmotique.

Cependant, une triple épuration, comme l'ont pratiquée avec succès, DE MYTTENAERE, MAHER et SCHOENFELD, dans un contexte clinique différent peut aussi influencer défavorablement un état de choc latent. Il n'en reste pas moins qu'avec une clearance augmentée, les doses toxiques fixées dans les tissus diminueraient considérablement. Les effets déprimeurs sur le système nerveux central, les centres respiratoires et les centres vaso-moteurs, pourraient s'exercer moins longtemps.

Contre cet avantage, on aura mis en balance la survenue d'éventuelles complications lors d'une épuration extra-rénale par rapport aux suites en général simples d'une polyurie osmotique.

Il nous paraît cependant possible de croire qu'une épuration extra-rénale, diminuant la durée du coma et celle de la détresse respiratoire et circulatoire, aurait diminué la survenue des nombreuses complications observées dans l'observation n° 38.

E.- SYNTHÈSE DE L'ÉTUDE

1°) L'état neurologique.

a) Les stades cliniques du coma

Il est indéniable malgré de larges variations habituelles que la profondeur du coma est en relation assez étroite avec les doses ingérées.

Dans notre série, malgré l'absence de taux sanguins et urinaires, éléments impossibles à déterminer pour ce toxique en FRANCE, il paraît exister une corrélation entre la dose ingérée et la gravité de l'intoxication.

Sur le graphique de la page suivante, on remarque une progression presque proportionnelle de la dose moyenne, du groupe I, cas les plus bénins, au groupe III, cas les plus graves. Cette remarque semble également vraie pour les intoxications isolées et associées.

Cependant, on ne saurait conclure qu'il existe réellement une loi proportionnelle. Dans d'autres intoxications, notamment le méprobamate, la dose moyenne croît de façon sinusoidale avec les stades du coma, ce qui reflète une loi générale en pharmacologie.

b) la durée du coma est un élément à discuter

- Elle n'est pas en rapport avec la dose ingérée, et avec la profondeur du coma notée à l'arrivée.

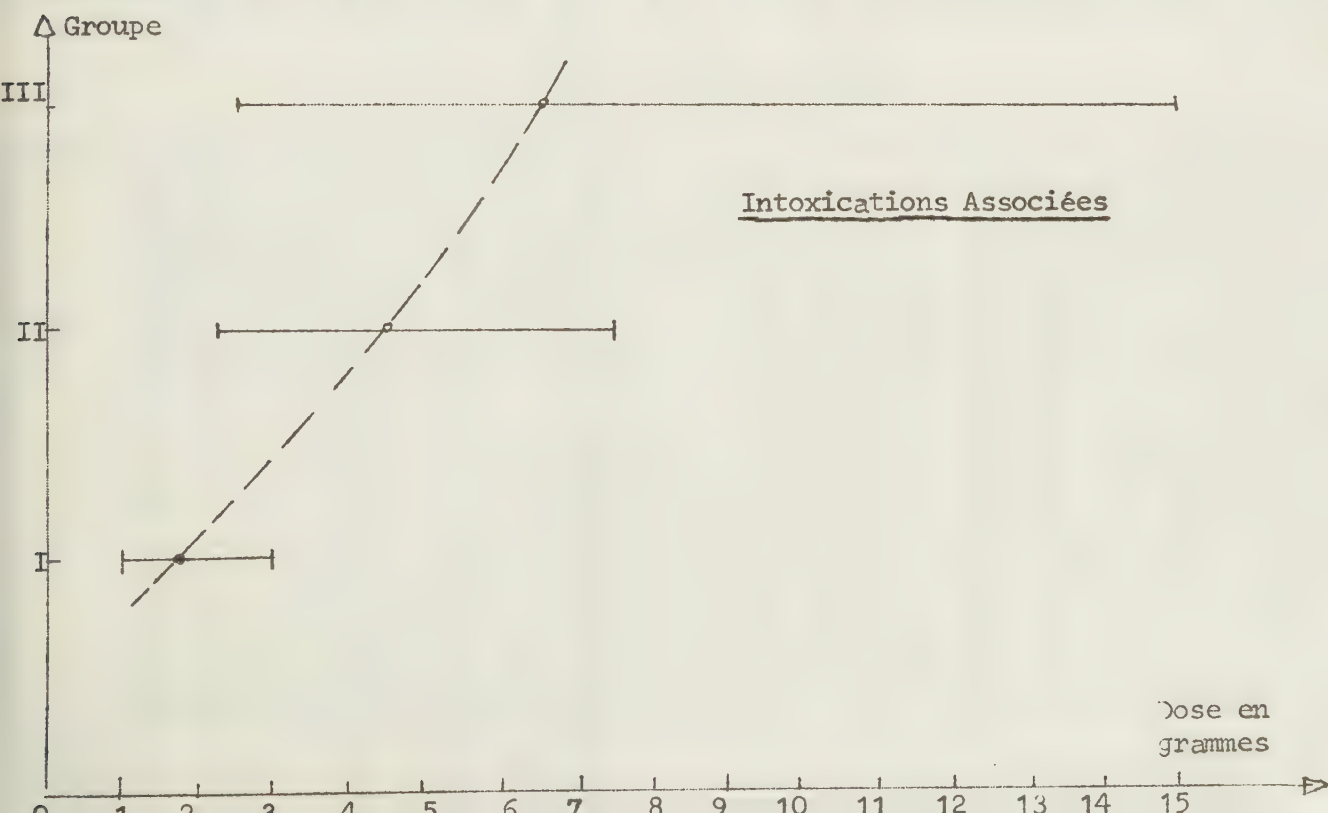
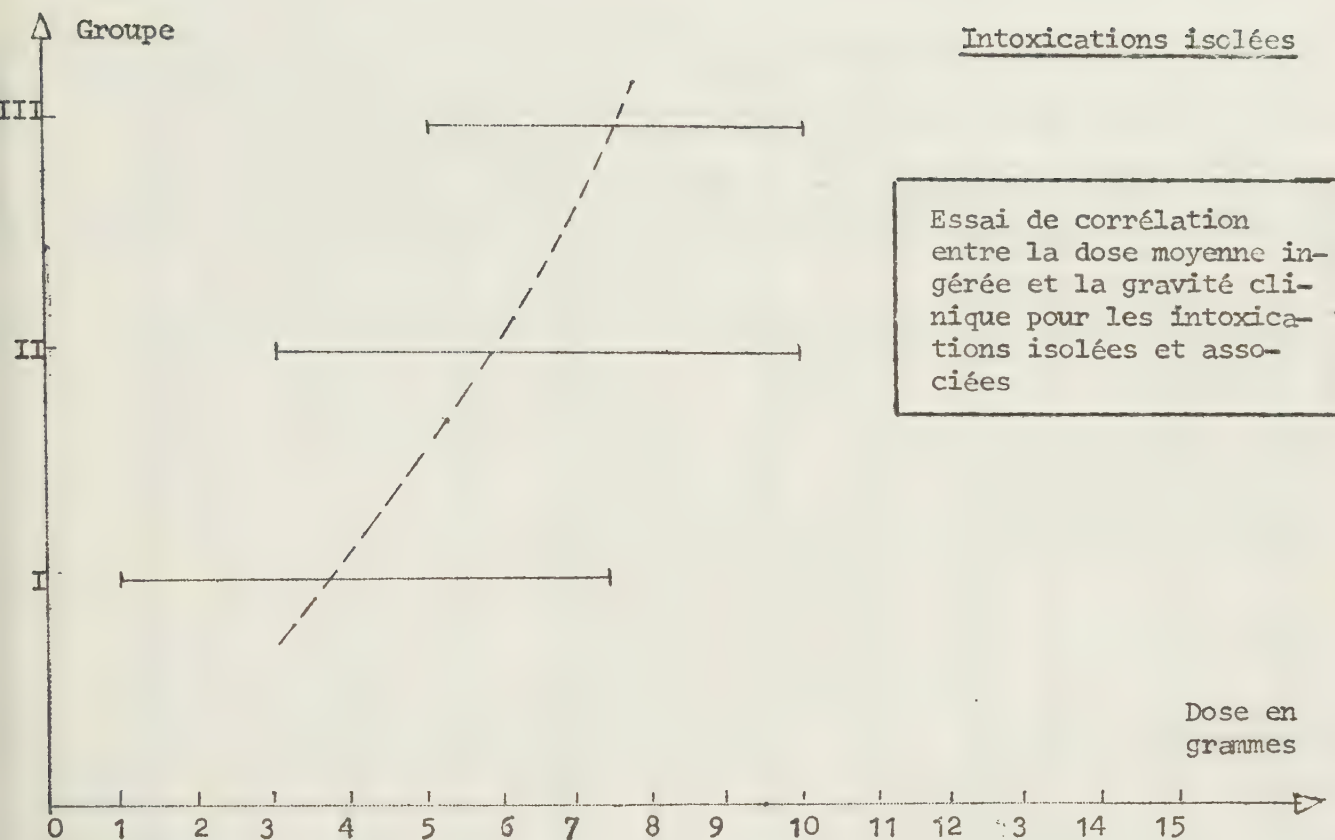
- Elle semble dépendre beaucoup plus de l'élimination urinaire lente du toxique, de l'association avec d'autres toxiques, du terrain, de la rapidité et de la qualité des soins de réanimation.

- en effet :

- au delà de 5 g, en intoxication isolée, le coma peut durer de 9 à 78 heures, le coma à l'entrée pouvant être de stade I-II à stade IV.

- en intoxication associée, les doses de glutéthimide sont supérieures à 2,250 g et vont jusqu'à 15 grammes. La durée du coma paraît indépendante de la dose et de la profondeur du coma notée à l'entrée.

- dans les intoxications associées des groupes II et III, la durée moyenne du coma est inférieure à celle des intoxications isolées.



INTOXICATIONS ISOLEES

	GROUPE I.				GROUPE II.				GROUPE III.			
	N°	Doses en g.	Stade du coma	Durée en h.	N°	Dose en g.	Stade du coma	Durée en h.	N°	Dose en g.	Stade du coma	Durée en h.
	5	4,250	I	12	19	10	II	46	32	4,750	IV	9
	12	5	I	18	20	3	II-III	27	33	10	III-IV	43
					21	5	II	25	34	5 à 10	III-IV	40
					22	5 à 10	I-II	78				
					23	5	II-III	34				
Durée Moyenne				15				42				30

INTOXICATIONS ASSOCIEES

	13	1,50 à 2	I	20	24	2,250	II	31	35	3,5	III-IV	95
	15	Inconnue	I	10	25	2,750	I-II	19	36	Inconnue	IV	75
	18	1 à 2	I	10	26	5	II	36	37	5	III	15
					27	5	II-III	40	38	15	IV	13 jours
					28	4	II-III	27	39	2,5	III	74
					29	2,5 à 10	I-II	18	40	3	III-IV	24
					30	5	I puis III	30				
					31	7,5	II-III	34				
Durée Moyenne				13				29	57* *indépendant de l'obs. 38			

Pour 5 observations d'intoxications associées avec barbituriques, la durée de coma va de 18 h à 40 h. (observations 27 à 31). Sans pouvoir conclure formellement, il faut cependant constater que l'association aux barbituriques est probablement moins grave que celle au méprobamate. L'induction enzymatique qu'entraînent les barbituriques pouvant faciliter le métabolisme intra-hépatique du glutéthimide.

c) Les signes neurologiques

Leur constatation rend compte de deux actions du glutéthimide :

- son action dépressive sur le système nerveux central
- son action anticholinergique

L'action dépressive sur le système nerveux central est responsable :

- du coma = 67 % des cas
- de l'hypotonie en règle globale = 25 % des cas
- de l'abolition du réflexe photomoteur = 25 % des cas
- de l'indifférence de réponse au réflexe cutané plantaire = 25 % des cas
- de la diminution puis de l'absence de réponse aux stimuli nociceptifs.

L'action anticholinergique est responsable :

- de la mydriase = 28 % des cas

D'autres signes neurologiques sont observés :

- agitation : 15 %
- hypertonie : 25 %
- trismus : 5 %
- signes pyramidaux : 5 %
- myosis : 12 %
- secousses nystagmiformes : 7 %
- myoclonies : 3 %

Dans leur genèse on peut évoquer plusieurs possibilités :

- action anticholinergique
- oedème cérébral débutant
- mauvaises conditions ventilatoires

Le myosis n'est constaté qu'en intoxications associées.

La fréquence de ce tableau d'agitation avec hypertonie, réflexes ostéotendineux vifs, est à discuter. Elle semble importante dans les intoxications modérées du groupe II (9 cas sur 13).

Dans deux cas dont un après signes pyramidaux, on a pratiqué fond d'oeil et ponction lombaire. Dans un cas (observation 26) le liquide était discrètement hypertendu.

Sans tenir compte des effets dépresseurs et anticholinergiques, il est fréquent de rencontrer dans les intoxications médicamenteuses par hypnotiques, tranquillisants, neuroleptiques, des tableaux neurologiques variables.

2°.- L'état ventilatoire

Le tableau suivant signale les principales données concernant l'état ventilatoire, les complications, la thérapeutique.

	INTOXICATIONS ISOLEES (20 cas)	INTOXICATIONS ASSOCIEES (20 cas)	TOTAL (40 cas)
Ventilation spontanée présente	16	14	30
Détresse respiratoire	4	6	10
Encombrement bronchopulmonaire	7	12	19
Atélectasie	1	2	3
Infection pulmonaire plus ou moins localisée	4	12	16
Ventilation contrôlée	8	10	13
Durée de ventilation contrôlée	8 à 72 h.	8 à 92 h. 17 jours dans 1 cas	

Ces chiffres sont analogues à ceux constatés dans d'autres comas toxiques par ingestion d'hypnotiques, tranquillisants et neuroleptiques

L'apnée avec spasme de la glotte a été décrite par beaucoup d'auteurs anglo-saxons. Dans notre série nous avons révélé un cas d'intubation difficile que l'on peut imputer à un obstacle laryngé en fait non étiqueté : spasme de la glotte, ou hypotonie laryngée.

Dans 18 cas, soit 47 % des cas, la ventilation contrôlée était indispensable. Sa durée est indépendante de la dose ingérée et de la profondeur du coma. Elle est dépendante à l'évidence de la durée du coma.

La liberté des voies aériennes ne peut être obtenue correctement que par l'intubation endotrachéale, permettant la ventilation contrôlée par respirateur.

L'indication de ventilation contrôlée doit être très large, systématique à partir d'un coma stade II. Elle est justifiée à plusieurs titres :

- la nécessité de rompre le cercle détresse respiratoire - Hypercapnie - hypoxie - acidose qui entretient par lui même l'aggravation des conditions respiratoires du malade.

- La nécessité de maintenir l'équilibre du pH et des gaz du sang sur un organisme agressé en état de coma, afin de prévenir toute défaillance cardiovasculaire et de faciliter l'épuration rénale.

Depuis les travaux des Ecoles Scandinaves et Françaises remontant à plus de 10 ans, on sait que les comas toxiques doivent être considérés comme des malades placés dans les conditions d'une anesthésie profonde de longue durée et traités comme tels.

3°.- L'état cardiovasculaire

- Une détresse circulatoire avec pression artérielle inférieure ou égale à 8 de maxima est notée dans 9 cas soit 22 % des cas.

- Il s'agit pour la plupart d'intoxications associées au méprobamate.

- une insuffisance circulatoire majeure a existé dans l'observation 38 pendant 6 jours.

- l'action dépressive du glutéthimide sur les centres vasomoteurs paraît moins importante que celle d'autres toxiques.

- la détresse circulatoire survient en règle dans les 24 premières heures de l'intoxication. Elle semble beaucoup plus fréquente à partir d'une dose de 10 grammes en intoxication isolée ou de 3 grammes en intoxication associée. Elle paraît également dépendante du délai entre l'heure de l'ingestion et

l'heure des premiers soins de réanimation.

La profondeur et la durée du coma n'influe pas sur la possibilité de survenue d'un collapsus.

4°) L'état rénal

Il n'a jamais été constaté d'insuffisance rénale liée à l'ingestion de glutéthimide à doses toxiques.

Par contre une insuffisance rénale transitoire a été observée dans l'observation 38, conséquence d'une insuffisance circulatoire majeure.

5°) Les modifications thermiques

Une hypothermie avec une température centrale inférieure à 36° est notée dans 8 cas soit 20 %. Elle est retrouvée dans les intoxications isolées et associées avec la même fréquence. Elle est dépendante de la profondeur du coma plus que de la dose ingérée.

Une hyperthermie est notée dans un cas d'intoxication légère sans infection apparente.

6°) Les atteintes diverses

Un globe vésical est noté dans 5 cas soit 8 % des cas.

Cette particularité est probablement liée à l'action anticholinergique du produit.

Cette statistique est confirmée par les auteurs anglo-saxons qui l'ont fréquemment décrit dans leurs publications.

Aucune atteinte cutanée propre au toxique n'est à signaler.

La survenue d'escarres en l'absence de soins préventifs est du même ordre que celui d'autres intoxications médicamenteuses. Chez la femme enceinte intoxiquée, aucune atteinte foetale n'est retrouvée. L'intoxication dans cette série où l'on retrouve 5 femmes enceintes n'a pas eu de conséquence sur la poursuite de la grossesse.

7°) Les modifications de l'électro-encéphalogramme.

a.- Généralités

Dans les comas toxiques, quelques particularités de l'électroencéphalogramme sont à noter. Elles sont représentées par certaines discordances électro-cliniques.

- Une discordance est possible entre un état gravissime cliniquement, voire même évocateur de coma dépassé et la découverte d'une activité cérébrale assez bien conservée, encore que dépourvue de toute réactivité, ceci se rencontrant surtout lors d'intoxications par les phénothiazines, le méprobamate et les hypnotiques. L'abolition de la réactivité au cours des comas toxiques a une signification beaucoup moins inquiétante que dans les comas d'autre origine.

- La fréquence et relative discrétion des anomalies électro-encéphalographiques lors de crises convulsives secondaires à la prise de certains toxiques chez des sujets exempts de comitialité est à souligner.

- inversement on note souvent un aspect paroxystique des tracés enregistrés au cours d'intoxications diverses (hypnotiques, barbituriques entre autres) sans traduction clinique et ce, chez des malades sans antécédents épileptiques connus.

b.- Au stade de coma stade I.- l'abolition de la réactivité est possible.

Dans les comas d'intensité moyenne (stade II-III), on peut observer une intrication en proportions variables d'ondes lentes à front raide, polymorphes généralisés et de rythme 8 à 12 cycles/seconde, ou souvent plus rapides, 14 à 18 cycles/seconde, diffus à prédominance antérieure.

Dans les comas graves -stade III-IV et V), il peut exister des périodes de silence cérébral, surtout rencontré lors de l'absorption d'hypnotiques ou non. La réversibilité complète reste possible et même habituelle lors de cette étiologie alors que la signification en est particulièrement grave dans les comas non toxiques.

Dans les comas dépassés (stade V), le tracé est nul.

c.- Dans notre série de 40 observations, on a pratiqué des enregistrements chez 14 malades. Dans le tableau de la page suivante figure la conclusion de 13 tracés, nous mettons à part l'observation n° 38.

- Observation N° 38

- Arrivée en coma stade IV, une heure trente après ingestion de dose très importante de médicaments.

- délai entre ingestion et premier tracé : 4 heures.

- 1er tracé : épisodes de silence électrique cérébral, alternant avec décharges d'activité paroxytique dégradée.-

CONCLUSIONS DE 13 TRACES.

DANS L'INTOXICATION AU GLUTETHIMIDE :

N°	Stade du coma	Dose de glutéthimide en g.	Toxiques associées	Délai entre ingestion et tracé	Tracé
5	I	4,250	-	24 h.	Dominance d'une activité rapide. Absence de réaction d'arrêt visuel.
13	I	1,50	Valium Dormopan	6 à 9 h.	Lenteur relative de l'activité de fond. Absence de réaction d'arrêt visuel. Présence de rythmes rapides.
19	II	10	-	40 h.	Dominance d'une activité rapide.
20	II-III	3	-	40 h.	Tracé très altéré globalement. Eléments paroxystiques diffus.
21	II	5	-	18 h.	Dominance d'une activité rapide.
22	I-II	Inconnue	-	48 h.	Tracé altéré globalement. Pas de modifications aux stimuli.
24	II	2,50	Mépronizine	24 h.	Tracé globalement perturbé, rythmes rapides.
26	II	5	Equanil	42 h.	Tracé globalement perturbé - Modifications en rapport avec variations du niveau de vigilance.
27	II-III	5	Equanil Librium Alcool	4 jours	Aspect irritatif diffus. Bonne réactivité.
33	III	10	-	30 h.	Variabilité et polymorphisme de l'activité, rapidité du rythme dominant, réactivité inconstante
34	III-IV	5 à 10	-	15 h.	Rapidité de l'activité dominante, réactivité inconstante, complexes K.
35	III	3,50	Mérinax Mogadon	31 h.	Tracé très altéré, bradyrythmique, sans réactivité.
36	IV	Inconnue	Cortancyl Salicylés Alcool	8 h.	Tracé globalement altéré. Réactivité inconstante, Caractère irritatif diffus.

- 2ème tracé : (24ème heure), coma stade IV-V
Nette aggravation, décharges d'activité encore enregistrables.
- 3ème tracé : (48ème heure), coma stade IV-V
Absence d'activité cérébrale enregistrable.
- 4ème tracé : (8ème jour), coma stade IV
Très importantes modifications du tracé, activité continue très anormale, de type delta
- 5ème tracé : (9ème jour), coma stade III-IV
Importante amélioration en moins de 24 heures, réapparition de la réactivité encore inconstante, activité delta
- 6ème tracé : (12ème jour), coma stade II-III
Activité dominante, lente, de faible amplitude, pas de réactivité
- 7ème tracé : (14ème jour), coma stade 0-1
Tracé globalement altéré, pas de réactivité
- 3ème tracé : (16ème jour), consciente
Amélioration progressive, réorganisation de l'activité de base, pas de réactivité.

d.- En conclusion

Les modifications du tracé électro-encéphalographique observées sont analogues à celles rencontrées lors d'intoxications par barbituriques.

- Lors des comas légers, on note le plus souvent un rythme rapide, parfois un blocage de la réactivité.
- Lors des comas de profondeur moyenne, le tracé peut être altéré globalement, avec intrication de rythmes rapides et d'ondes lentes, avec blocage de la réactivité, fréquemment.
- Lors des comas profonds, le tracé est très souvent globalement altéré avec là aussi intrication de rythmes rapides et d'ondes lentes, blocage de la réactivité.

Il n'est pas noté de spécificité particulière par rapport aux comas barbituriques ou par méprobamate.

Dans l'observation n° 38 le tracé nul n'est pas lié au glutéthimide.

8°) Les variations des constantes biologiques

Les variations des constantes biologiques sont liées à l'état clinique. Un coma toxique peut induire plusieurs types de désordres biologiques:

- une hypoventilation alvéolaire entraîne une acidose gazeuse compensée ou décompensée.

- l'absence d'apports hydroélectrolytiques mène rapidement à une déshydratation extra-cellulaire ou globale.

- Une surinfection pulmonaire fréquente se traduit par une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.

- un état de choc avec acidose importante facilite la survenue de troubles de la coagulation.

- enfin le traitement épurateur peut être la cause de variations iatrogènes avec modifications des électrolytes.

Ces modifications induites par la polyurie osmotique sont corrigées en règle à la 24ème heure du traitement.

La kaliémie est l'élément qui retient le plus l'attention, une déplétion potassique extra-cellulaire étant classique avec ce type de traitement. L'apport préventif systématique de chlorure de potassium lors des polyuries osmotiques neutres et alcalines a permis d'observer une régression très importante de ce type de complication.

Dans l'intoxication au glutéthimide, pour notre série, ces différentes variations ont été observées avec une égale fréquence et une gravité analogue par rapport à d'autres intoxications.

Signalons cependant, 8 cas où une calcémie inférieure à 90 mg a été trouvée, sans qu'on puisse lui attribuer une valeur par méconnaissance du chiffre antérieur, ou par comparaison avec d'autres intoxications.

9°) Conclusions

Dans cette série de 40 observations, l'élément intéressant est de déterminer la valeur pronostique de certaines données.

a- la dose ingérée

La profondeur du coma est en relation étroite avec les doses moyennes ingérées, mais à même profondeur de coma, la dose est extrêmement variable.

Trois possibilités :

- Les intoxications inférieures à 2 g, isolées, sont en règle minime le malade étant conscient ou en coma stade I
- Les intoxications entre 2,5 g et 10 g ont une altération du niveau de conscience variable : très fréquemment coma stade II et III, parfois coma stade IV, rarement coma stade I ou sujet conscient.
- Les intoxications supérieures à 10 g sont toutes graves

Il n'y a aucune corrélation entre la dose et la durée du coma.

La durée du coma est indépendante de la profondeur appréciée à l'arrivée.

A priori, on ne note pas de relation entre la dose ingérée et la survenue d'un collapsus. Cependant, une détresse circulatoire est volontiers associée à des doses minimales de 10 g.

La durée de l'aggravation éventuelle d'un collapsus est indépendante de la dose ingérée.

Des troubles hémodynamiques peuvent s'observer pour de faibles doses les complications graves ne s'observent qu'en intoxications associées, pour de très fortes doses.

La dépression respiratoire est en relation assez lâche avec la dose ingérée, la durée de ventilation contrôlée est indépendante de la dose ingérée et de la profondeur du coma.

b.- La longueur du délai de découverte, et celle du délai d'arrivée au centre de réanimation sont des arguments parfois péjoratifs, souvent font réserver le pronostic...

On peut considérer que la détresse respiratoire est plus fréquente, qu'un collapsus a beaucoup plus de chances de s'installer quand la longueur du délai d'arrivée au centre de réanimation dépasse 24 heures.

c.- Le terrain et l'âge

Ces deux données sont de faible valeur pronostique. Cependant le terrain, plus que l'âge est à considérer en fonction des caractéristiques du glutéthimide :

- métabolisme intra-hépatique
- séquestration dans les tissus gras et le cerveau

- élimination rénale lente
- absorption intestinale irrégulière.

La thérapeutique générale réalisée en centre de réanimation a fait reculer de manière très importante les limites péjoratives fixées par l'âge et le terrain.

d.- les toxiques associés.

Une potentialisation de l'intoxication est à redouter avec l'ingestion simultanée d'alcool éthylique.

Les autres toxiques associés, barbituriques, tranquillisants, antidépresseurs, neuroleptiques représentent un facteur de gravité supplémentaire du fait de leurs effets propres.

e.- L'absence de chiffres des taux sanguins et urinaires ne nous permet pas d'en obtenir un argument pronostique. Cependant, pour les auteurs anglo-saxons, c'est l'élément pronostique majeur avec cependant certaines réserves.

Il existe une relation étroite entre taux plasmatique, profondeur et gravité du coma.

- En dessous de 2 mg/100 ml, l'intoxication est en général bénigne.
- Entre 2 mg/100 ml et 6 mg/100 ml on est en présence d'une intoxication moyenne grave.
- Au-delà de 6 mg/100 ml, l'intoxication est toujours grave, le risque vital est en jeu.

Quelques réserves peuvent être faites cependant :

- corrélation très lâche entre dose ingérée et taux plasmatique, ceci étant lié à l'imprécision de la notion de dose ingérée, et à la vitesse variable de l'absorption digestive.

- L'ingestion associée d'autres toxiques avec taux respectifs élevés ne permet d'attribuer au taux plasmatique du glutéthimide qu'une valeur relative.

LES TECHNIQUES D'EPURATION RENALE ET EXTRA-RENALES.

Les méthodes d'épuration d'un toxique absorbé peuvent être classées en 3 groupes : le premier ne s'applique qu'à la phase récente de l'intoxication, et met en jeu l'évacuation de la drogue par les voies digestives supérieures. Les deux autres sont à envisager à la période d'état de l'intoxication et se différencient selon que l'on met en jeu des méthodes d'épuration rénales et extra-rénales.

A.- HISTORIQUE.

1°) Les premières épurations extra-rénales par Hémodialyse dans l'intoxication par le glutéthimide furent pratiquées par MAHER et SCHREINER, KIER et WHITEHEAD, DOYLE, BLOOMER, DE MYTTENAERE aux Etats-Unis. En France TRAEGER et coll. en pratiquaient une avec succès en 1959 pour un coma par ingestion de 24,50 g.

Les auteurs américains ont proposé l'hémodialyse dans les cas d'intoxications consécutives à l'ingestion d'une dose supérieure à 10 g et à partir d'un taux sanguin de 3 mg/100 ml. Cette technique était très souvent associée aux stimulants centraux et à la thérapeutique symptomatique. Les stimulants centraux utilisés étaient :

- le bémégride, aux doses de 300 à 2700 mg IV
- le sulfate de Strychnine aux doses de 100 à 200 mg IV
- La picrotoxine par trois voies : 20 mg en sous cutané,
40 mg IM
70 mg IV
- Le sulfate de Benzédrine.

2°) En 1962, MAHER et SCHREINER codifiaient l'indication d'épuration extra-rénale :

- coma par ingestion de 10 g ou plus
- coma avec un taux sanguin de 3 mg/100 ml ou plus
- Approfondissement progressif du coma, détérioration clinique, avec pupilles en mydriase, état de choc résistant à la thérapeutique par vaso-presseurs, signes de souffrance hypothalamique avec hypothermie ou grandes variations de la température centrale.

- Difficultés respiratoires persistantes malgré le maintien d'un "good airway"
- Intoxication chez un sujet atteint d'insuffisance hépatique et rénale.
- Survenue de complications liées à un coma prolongé : pneumopathie, embolie.

3°) EN 1965, SHINABERGER et coll. font les premières expérimentations d'hémodialyse et de dialyse péritonéale en utilisant des agents tensio-actifs comme l'huile de soja. Ils constatent une amélioration sensible de la clearance du toxique. Les succès expérimentaux obtenus permettent alors une application thérapeutique.

En 1968, SHINABERGER, MANN, MATTER et GINN publient les premières observations avec succès thérapeutiques en utilisant l'hémodialyse lipidique.

En 1968, DE MYTTENAERE, MAHER et SCHREINER publient les résultats expérimentaux obtenus par hémoperfusion en circulation extra-corporelle sur colonne épurative de charbon activé.

En même temps, CHAZAN et COHEN remettent en cause l'indication d'hémodialyse jusqu'alors largement posée par beaucoup d'auteurs.

En 1970, au Congrès de l'Académie Américaine de toxicologie CHAZAN et GARELLA font une communication dans laquelle ils citent 70 cas d'intoxications traitées sans épuration extra-rénale et ils concluent que l'indication d'épuration extra-rénale doit rester exceptionnelle.

4°) En Europe durant la décennie 1960-1970, les écoles scandinaves et françaises ont fait reculer la mortalité dans les intoxications médicamenteuses. Durant cette époque, les progrès de la thérapeutique des intoxications seront liés au perfectionnement des méthodes de réanimation cardio-vasculaire respiratoire et rénale, à la meilleure compréhension du retentissement de l'intoxication sur les différents appareils, à la multiplication des dosages humoraux et viscéraux.

Un nouvel état de fait était créé, permettant de juger avec plus d'objectivité l'intérêt réel de l'épuration rénale et extra-rénale des toxiques.

En 1967, pour CHAPMAN, les indications de l'hémodialyse dans les intoxications graves sont rares.

En 1968 et 1969, Monsieur le Professeur GAULTIER et ses collaborateurs fixent les indications d'épuration extra-rénale telles qu'elles sont posées au secteur de réanimation de la Clinique Toxicologique.

B.- LE TRAITEMENT EVACUATEUR.-

1°) Lavage gastrique

Il reste toujours un geste majeur en matière d'intoxication. Son but est de faire éliminer par l'intermédiaire d'un tube de Faucher ou d'une sonde à double courant les toxiques intra-gastriques.

Sa technique est dépendante du niveau de conscience du malade.

a.- Soit sujet parfaitement conscient sans aucun autre problème respiratoire ou cardio-vasculaire le lavage est pratiqué jusqu'à la 6ème heure voire beaucoup plus tardivement pour certains toxiques.

b.- Soit le sujet est en coma de stade II à IV avec éventuellement troubles hémodynamiques et hypoventilation alvéolaire. Dans ce cas, le lavage gastrique est pratiqué après intubation, ballonnet d'étanchéité gonflé, ventilation contrôlée, abord veineux, en place, constatation d'un bon état cardiovasculaire, surveillance éventuelle sous cardioscope.

c.- Soit le sujet est obnubilé ou en coma stade I, tolérant mal une sonde d'intubation. Le lavage gastrique n'est pas pratiqué du fait du risque trop important de fausses routes trachéobronchiques. L'indication de lavage dans ces conditions est repoussée car il devient un geste dangereux.

Le lavage doit-être pratiqué avec de l'eau salée tiède et du sérum physiologique, ceci afin d'éviter l'induction iatrogène de troubles métaboliques tels que hypochloronatrémie, alcalose métabolique.

La quantité utilisée devrait dépendre d'un critère objectif : la constatation de l'absence de toxiques recherchés par leur réactif spécifique sur échantillons du liquide de retour gastrique.

2°) Aspiration gastrique

Laissée en continu, elle n'est pas d'un intérêt majeur dans le but d'évacuer le glutéthimide. Les taux retrouvés sont faibles et cette technique est abandonnée.

Par contre, la sonde gastrique laissée au sac plastique est utilisée par beaucoup ne serait-ce que pour apprécier les pertes extra-rénales d'eau et d'électrolytes lors d'une diurèse osmotique.

3°) Lavage gastrique huileux

Expérimenté par certains, justifié dans le cas d'intoxications au Glutéthimide, il se heurte à des difficultés techniques.

Cependant, les auteurs anglo-saxons rapportent des taux d'évacuation gastrique beaucoup plus élevés qu'avec un lavage aqueux.

4°) Drainage biliaire

Son but est simple : par une sonde duodénale, aspirer la bile dont on a vu plus haut la teneur en dérivés du glutéthimide. En fait, cette technique est de réalisation difficile, le passage du pylore chez des sujets comateux, intoxiqués par un produit anti-cholinergique s'est révélé souvent délicat. Enfin les taux relativement bas obtenus par cette méthode l'ont fait abandonner par beaucoup.

Quant à la purgation par poudre de charbon activé administrée per os, elle serait indiquée lors d'intoxications associant glutéthimide et alcool.

L'utilisation de produits laxatifs comme le sorbitol, ou les purgatifs huileux n'a pas été pratiquée dans notre série de 40 observations.

C.- LES TECHNIQUES D'EPURATION

Elles sont représentées par 3 types d'épuration rénale et extra-rénale :

- la diurèse osmotique
- la dialyse péritonéale et l'hémodialyse
- l'hémo perfusion en circulation extra-corporelle.

Les deux premières techniques sont de réalisation clinique.

L'hémo perfusion sur colonne épurative de charbon activé n'a pas été pratiquée à notre connaissance dans l'intoxication au glutéthimide en clinique humaine.

1°) La diurèse osmotique forcée

Elle a transformé l'évolution des intoxications par épuration intrarénale du toxique. Elle permet de raccourcir des 2/3 le stade aigu de l'intoxication, associée à la ventilation contrôlée.

La clearance rénale du glutéthimide a été mesurée par DE MYTTENAFRE et Coll. dans une intoxication par 14 gr. Les chiffres obtenus allaient de 5 ml/mn avec débit urinaire de 2 ml/mn à 20ml/mn avec débit urinaire de 10ml/mn.

La clearance rénale du glutéthimide est une fonction linéaire du débit urinaire.

La mise en polyurie aqueuse par apports hydriques abondants est peu efficace, car l'accroissement du débit urinaire se fait surtout à partir des tubes distal et collecteur, alors que la réabsorption du toxique a lieu essentiellement dans le tube proximal.

La mise en polyurie osmotique empêche la réabsorption proximale de grandes quantités de toxiques. Un rein est mis dans des conditions de diurèse dite osmotique lorsque, perfusé par des grandes quantités de solutions, soit hyperosmolaires, soit à distribution extra-cellulaire non réabsorbable, les urines qu'il excrète sont abondantes, pauvres en urée avec une fuite sodée et potassique obligatoire de quelques dizaines de milli-équivalents par litre et une osmolarité voisine de celle du plasma.

Le pK du glutéthimide est 11, ce qui rend l'alcalinisation des urines impossible. Bien qu'au pH urinaire physiologique, la molécule soit faiblement dissociée, donc réabsorbée facilement, la diurèse osmotique neutre permet d'obtenir une clearance rénale relativement satisfaisante.

La diurèse osmotique neutre est induite par la perfusion de glucosé 10 % et de Mannitol 10 %. Le volume des perfusions est de 8 litres/24 H. Chez l'homme, 6 litres/24 h. chez la femme et se répartit comme suit :

- Glucosé 10 % (2/3)
- Mannitol 10% (1/3)
- en alternant les flacons de 500 ml
- et en rajoutant dans chaque flacon 1,5 g de K Cl et 0,5 de NaCl.

La surveillance métabolique de la diurèse osmotique montre des résultats constants :

- hyperglycémie avec souvent glycosurie
- hyperosmolarité plasmatique avec 1er stade d'hyponatrémie de dilution, puis hypernatrémie.
- Hypokaliémie par fuite obligatoire du potassium et intrusion cellulaire de potassium, en hyperglycémie.

Lors d'une diurèse osmotique neutre, le pH urinaire oscille entre 5,5 et 6,5.

La surveillance comporte trois gestes :

- mesure de la diurèse horaire pendant les 6 premières heures

- contrôle du degré d'hydratation clinique et biologique
- mesure biquotidienne de la Kaliémie.

Les contre-indications de la diurèse osmotique sont les suivantes :

- l'insuffisance rénale avec clearance de l'urée inférieure à 40ml/mn
- l'oedème aigu pulmonaire
- l'hypertension artérielle et les cardiopathies.

Certaines contre-indications ne sont que relatives :

- hypotension artérielle
- oligoanurie toxique par collapsus.

Un accident grave imputable à la diurèse osmotique est actuellement exceptionnel, si le malade est mis en service de Réanimation.

2°) Les techniques d'épuration extra-rénales, en phase aqueuse.

Pour qu'une substance soit dialysable, plusieurs critères sont à considérer :

- Poids moléculaire inférieur à 240 (glutéthimide : 217)
- La configuration spatiale
- la solidité de la liaison de la molécule aux molécules protéiques du plasma.
- la distribution du toxique dans le secteur vasculaire doit être importante.
- le toxique doit avoir une élimination rénale notable
- la dialysance du toxique doit être satisfaisante, mais en fait l'important est de considérer la quantité extraite par cette méthode.

Le glutéthimide possède toutes ces propriétés. Cependant, sa distribution dans le secteur vasculaire est moins importante que celle d'autres toxiques médicamenteux, toutes choses égales par ailleurs. La moitié de la dose circulante est fixée aux protéines.

Le graphique de la page suivante montre la clearance du glutéthimide en diurèse osmotique au mannitol et sa dialysance en épuration extra-rénale par hémodyalyse, in-vitro.

L'épuration extra-rénale est décidée également sur d'autres critères, liés au malade :

- l'existence d'une maladie cardio-vasculaire : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, oedème pulmonaire, cardiopathie, après échec d'une tentative de diurèse par diurétiques.
- l'insuffisance rénale chronique, si la filtration glomérulaire est inférieure à 40 ml/mn.
- l'insuffisance hépatique, en cas de métabolisme intra-hépatique du toxique.
- l'âge : chez le très jeune enfant ou le vieillard, l'indication de polyurie osmotique sera prudente.

b.- En cas d'intoxication massive, avec dose et taux sanguins connus, après rétablissement de conditions ventilatoires et cardio-circulatoires satisfaisantes, l'épuration extra-rénale diminuera la durée du coma.

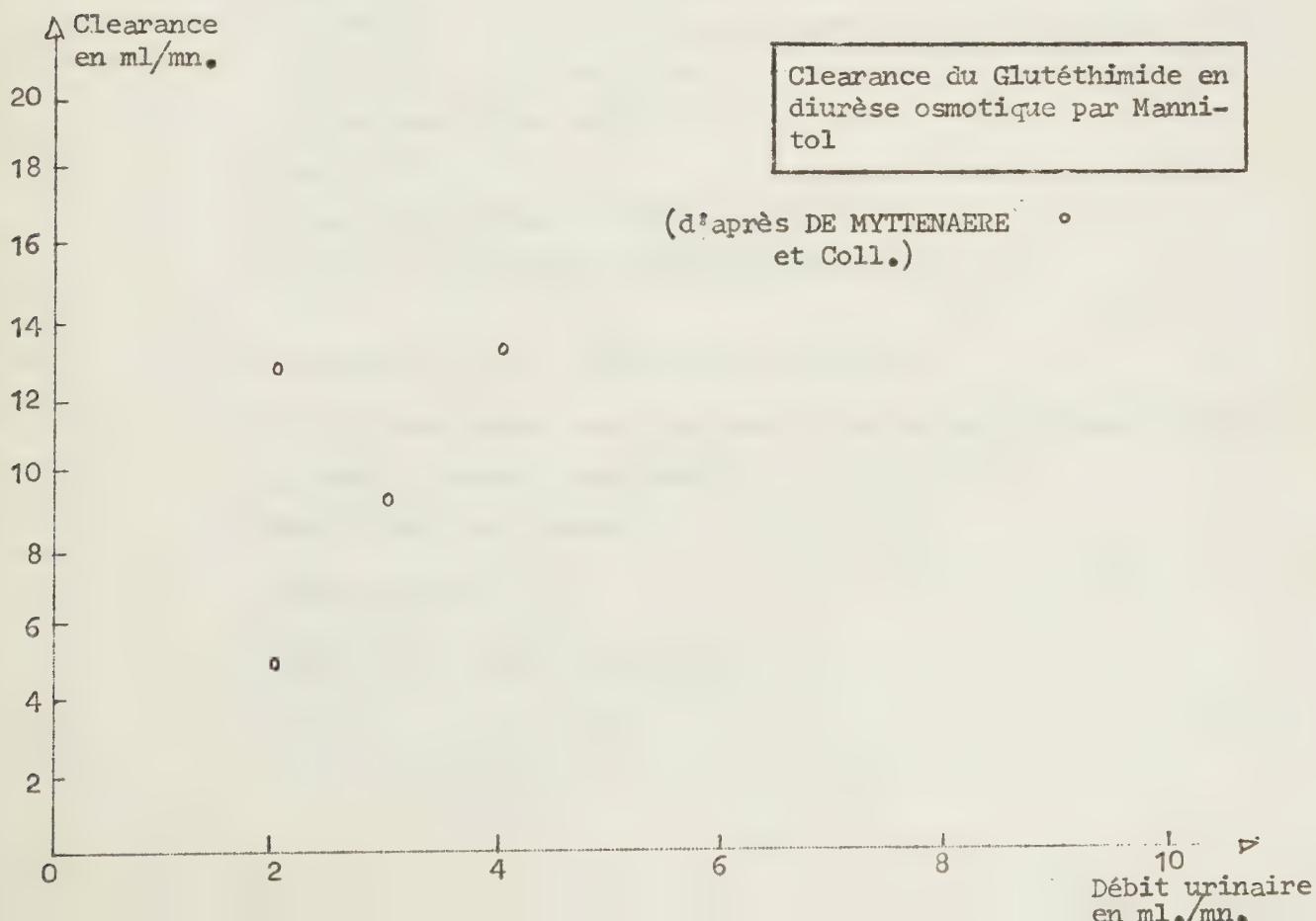
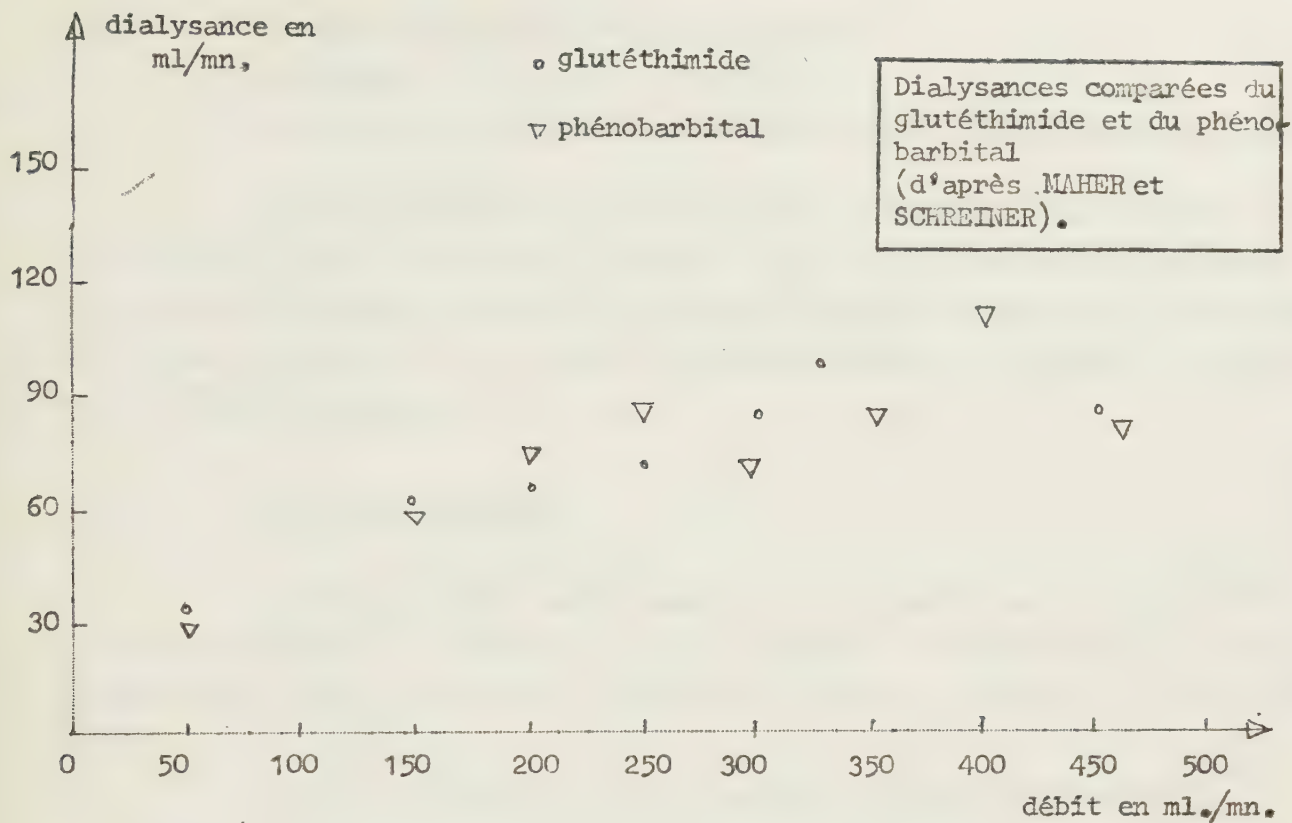
L'intoxication massive par le Glutéthimide est encore pour beaucoup d'auteurs américains, l'indication d'une hémodialyse. Cependant, la majorité des auteurs ne précisaient pas dans leurs publications si leurs malades sont en ventilation contrôlée alors que 18 sur 22 de nos malades des groupes II et III le sont.

a.- La dialyse péritonéale

Dans notre expérience elle a été pratiquée une fois en association avec la diurèse osmotique. Le glutéthimide a été retrouvé dans le liquide de dialyse et les urines mais n'est pas quantifié.

FREY, aux Etats- Unis cite le cas suivant :

- Homme de 43 ans, ayant ingéré une dose inconnue de Glutéthimide associée à de l'alcool éthylique.
- Vu à la 2ème heure en coma profond, tachypnée, TA normale, taux sanguin 3,4 mg/100 ml.
- Traitement : triple épuration rénale et extra-rénale
- Diurèse osmotique de 72 h. ramenant 130 mg de Glutéthimide
- Dialyse péritonéale de 64 h. ramenant 705 ng de Glutéthimide.



- Excrétion par hémodialyse non connue
- Guérison
- La notion de ventilation contrôlée n'est pas signalée dans ce cas.

D'autres auteurs tels CERNY et Coll., CHANDLER, DOYLE, NIENHUS, citent leurs cas mais restent peu favorables à la dialyse péritonéale. En effet, les doses retirées par hémodialyse étant beaucoup plus importantes, l'indication de dialyse péritonéale n'est posée qu'en tenant compte du terrain et des conditions d'hospitalisation.

b.- L'hémodialyse.-

Plusieurs auteurs anglo-saxons l'ont proposée dans cette intoxication les travaux de MAHER et SCHREINER, DOYLE, CHANDLER, DE MYTTENAERE, ont suscité un engouement pour l'hémodialyse aqueuse dans plusieurs centres de soins intensifs.

HICKSON et CARIDIS, citent les deux observations suivantes :

1- Homme de 48 ans, dose absorbée inconnue.

- Vu quelques heures après en coma profond, TA 7/4, épisodes d'apnée, taux sanguin : 4,4 mg/100 ml
- Intubation, lavage gastrique
- Hémodialyse de 8 h.
- Doses retirées dans le bain : 5,6 g.
- Réveil : 4 h. après la fin de l'épuration.

2.- Homme de 57 ans, dose absorbée inconnue.

- Vu quelques heures après en coma de profondeur moyenne, TA 10/7, épisodes d'apnée, taux sanguin : 3,7 mg/100 ml.
- Hémodialyse de 8 heures
- Doses retirées 7 g.
- Réveil 48 h. après épuration.

CAPLAN publie un cas :

- femme de 38 ans, dose ingérée 10g.
- Vue quelques heures après en coma de profondeur moyenne, TA 9/5, tachypnée, taux sanguin 11,9mg/100 ml.
- Hémodialyse de 8 h. (3 séances).
- Réveil au 10ème jour

DOYLE publie un cas précis :

- Femme de 51 ans, ayant ingéré 26 g.
- Vue quelques heures après en coma profond, collapsus, taux sanguin 14,5mg/100 ml.
- Lavage gastrique ramenant 175 mg
- Diurèse osmotique : 120 mg extraits.
- Hémodialyse de 6 h. avec les taux plasmatiques suivants :
 - au début : 11,6 mg/100 ml
 - après 1 h. : 10,8 mg/100 ml
 - après 3 h. : 4,2 mg/100 ml
 - à la 6ème heure : traces
- Bains de dialyse contenant 460 mg
- Réveil au 3ème jour

PIERING cite le cas suivant :

- Femme de 65 ans, obèse, ayant ingéré 10 g.
- Vue à la 1ère heure, en coma profond, T.A.: 6/2, tachypnée, taux sanguin 10 mg/100 ml.
- Intubation, lavage gastrique.
- Hémodialyse : 3 séances de 6 heures, réapprofondissement du coma entre chaque séance et remontée du taux sanguin parallèle.

- Taux sanguin : - après la 1ère séance : 2,5 mg/100 ml
- après la 2ème séance : 2,3 mg/100 ml
- après la 3ème séance : 1 mg /100 ml.

- Réveil au 4ème jour.

KURTZ et coll. ont pratiqué une hémodialyse chez une femme enceinte :

- Femme de 21 ans, enceinte de 5 mois 1/2 ayant ingéré 7,5 g.
- Vue quelques heures après en coma moyen, taux sanguin 2 mg /100 ml
- Hémodialyse de 10 h. après détérioration clinique.
- Taux sanguin en fin d'épuration : 0,9 mg/100 ml.
- Réveil quelques heures après, grossesse poursuivie normalement malgré insuffisance rénale transitoire liée à un collapsus.

Les épurations ont été pratiquées avec rein à plaque de KIIL-SCRIBNER et rein de KOLF avec bobine standard en cellophane ou en cuprophane. Certains auteurs ont utilisé le "minicoil". La grande majorité des auteurs, MAHER et SCHREINER principalement, citent plusieurs cas, difficilement exploitables, du fait de l'emploi simultané de stimulants centraux, actuellement abandonnés.

3°) Les techniques d'épuration extra-rénales en phase lipidique.-

SHINABERGER et Collaborateurs ont proposé cette méthode dès 1968, après résultats expérimentaux probants, sans toxicité clinique et biologique décelable.

La haute liposolubilité de certains toxiques tels barbituriques rapides, camphre, phénothiazines, méthyprylon et glutéthimide, a incité ces auteurs à expérimenter une technique simple d'épuration après avoir choisi le glutéthimide.

SHINABERGER et collaborateurs ont étudié sur des chiens anesthésiés, ayant reçu 126 mg/kg de glutéthimide, l'épuration extra-rénale par hémodialyse et dialyse péritonéale lipidiques et aqueuses.

a.- Réalisation technique

Après obtention de taux sanguins stables, chaque animal est hémodialysé pendant 6 heures au Minicoil avec 0,4 m² de surface d'échange, et bain de Ringer lactate.

Dans les mêmes conditions, le Ringer lactate est remplacé par l'huile de coton et l'huile d'olive, le circuit de dialyse contenant alors 1700 ml de lipides.

La dialyse péritonéale lipidique est pratiquée dans les conditions d'une épuration aqueuse mais le liquide de dialyse est une préparation intra-veineuse de lipides contenant 15 % d'huile de coton en émulsion dans 5 % de glucose. Après remplissage péritonéal par 500 ml de cette préparation, le liquide est laissé en place une heure, puis retiré, 3 échanges d'une heure sont pratiqués sur chaque animal.

b.- Expérimentation.

Les principales données sont : - les taux sanguins avant, pendant et après épuration.

- les rapports de concentrations dialysat/sang.

- la clearance d'épuration

donnée par la formule :
$$Cl = \frac{Cd \times Vd}{Cs \times t}$$

dans laquelle : Cd = concentration dans le dialysat

Cs = concentration dans le sang

Vd = volume du dialysat

t = temps en minute

Résultats

1°) Hémodialyse aqueuse : 4 animaux

- taux sanguin avant dialyse : 1,4 à 2,8 mg/100 ml, moyenne
1,9 mg/100 ml.

	1ère heure	2ème heure	3ème heure
Rapport moyen $\frac{Cd}{Cs}$	0,16	0,27	0,32
Clearance moyenne en ml/mn	4,53	3,83	3,02

2°) Hémodialyse lipidique : 7 animaux

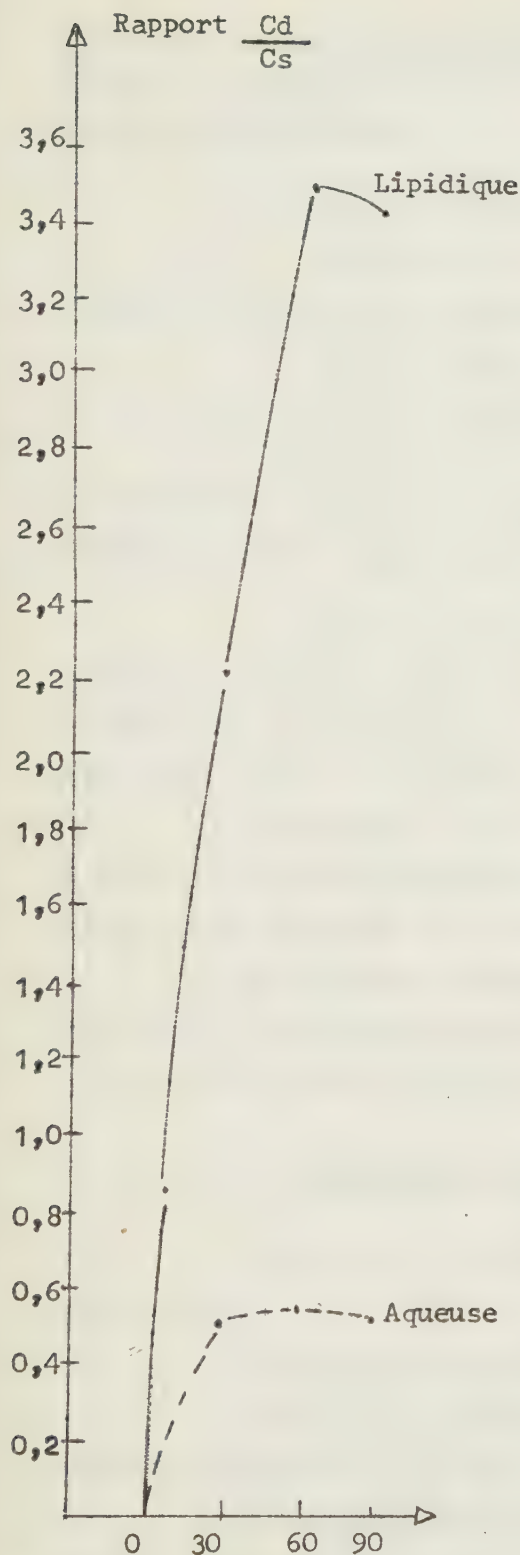
- Utilisation d'huile d'olive et d'huile de coton

- taux sanguin avant dialyse : 0,4 à 2,8 mg/100 ml, moyenne 1,62mg/100 ml.

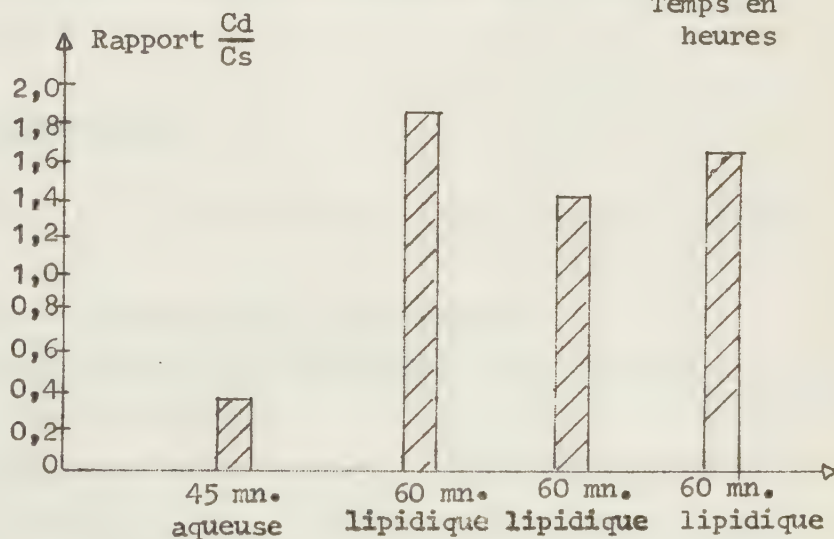
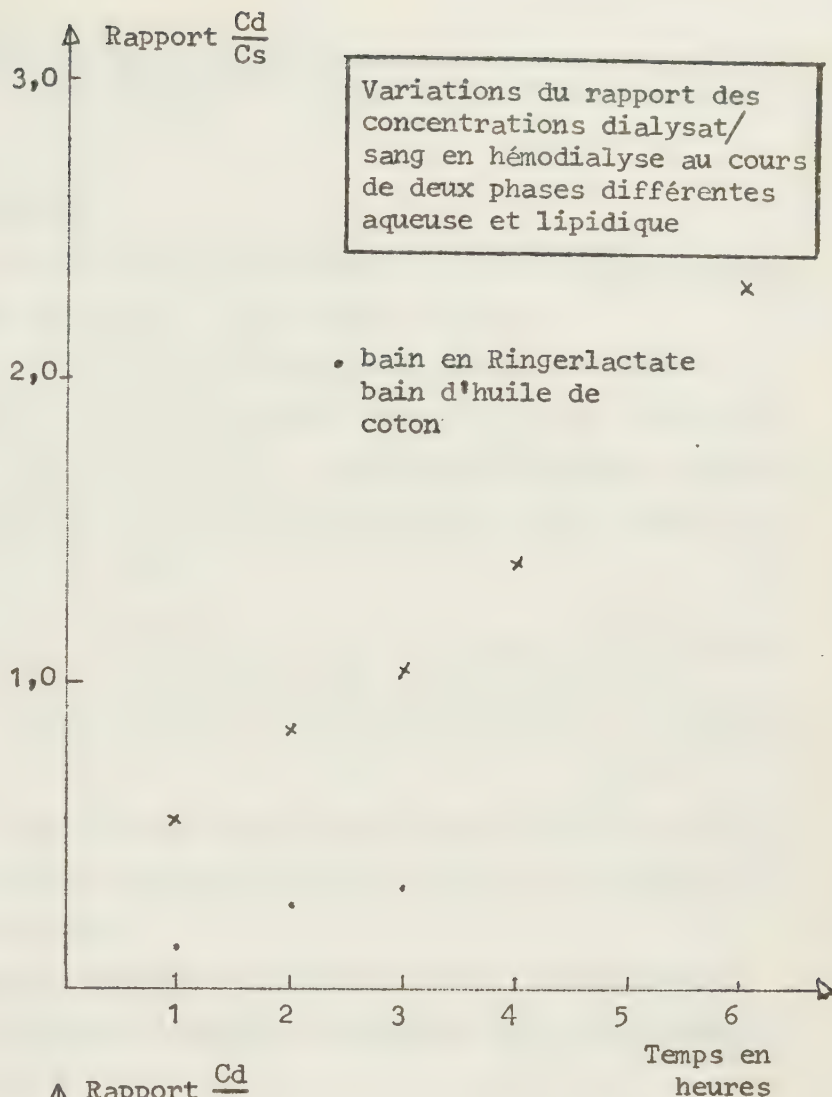
	1ère h.	2ème h.	3ème h.	4ème h.	5ème h.	6ème h.
Rapport moyen $\frac{Cd}{Cs}$	0,53	0,82	1,10	1,46	1,99	2,30
Clearance moyenne ml/mn	15,02	11,62	10,38	10,34	11,28	10,80

La clearance moyenne à la 3ème heure est de 3,02 ml/mn en phase aqueuse et 10,38 ml/mn en phase lipidique.

Sur le graphique de la page suivante, on remarque que le rapport des concentrations relevées croît linéairement avec le temps en phase lipidique.



Diffusion du glutéthimide en phase lipidique et en phase aqueuse lors d'une dialyse péritonéale expérimentale



Rapport final des concentrations en Glutéthimide du liquide de dialyse péritonéale pendant 45 mn. en phase aqueuse et pendant trois échanges successifs de 60 mn. en phase lipidique

Durant l'expérimentation en phase lipidique, les chiffres de l'osmolarité, de la créatinine, de l'urée et des électrolytes sont restés dans les limites de la normale.

3°) Dialyse péritonéale

Sur une série de 13 chiens, le rapport moyen des concentrations dialysat-/sang en phase aqueuse est égal à 0,37 au bout de 45 mn.

Avec dialysat lipidique, le rapport moyen après 60 minutes est de 1,88 pour le premier échange, 1,43 pour le second et 1,67 pour le troisième.

L'extraction du glutéthimide durant la dialyse péritonéale lipidique est multipliée par 5 par comparaison avec la phase aqueuse, ce que traduit la courbe de rapport $\frac{Cd}{Cs}$ en fonction du temps.

En dialyse péritonéale lipidique, le sérum des animaux devient lactescent avec lipémie augmentée correspondant à un taux sanguin plus élevé en glutéthimide, Ceci suggère que le toxique est extrait des tissus vers le plasma plus riche, alors en lipides.

Les auteurs ont utilisé de très petits volumes de dialysat lipidique du fait de coefficient de partition lipidique élevé qui empêche une diffusion de retour après traversée de la membrane.

En clinique humaine, SHINABERGER et Collaborateurs ont employé de préférence l'hémodialyse, les effets de l'émulsion lipidique intra-péritonéale à long terme n'étant pas connus.

c.- Utilisation thérapeutique

L'inocuité expérimentale de l'hémodialyse a poussé plusieurs auteurs à son emploi.

Les points principaux à signaler sont les suivants :

1°) On peut utiliser les deux types dialyseurs : rein de KIL-SCRIBNER, et rein de KOLF avec bobine Twin-Coil.

2°) le lipide utilisé est l'huile de soja et l'huile de noix, sa quantité allant de 4,5l à 22,5 litres.

Le lipide doit circuler très rapidement, le refroidissement du dialysat est nécessaire du fait des forces de frottement.

3°) Une augmentation du taux sanguin a été constatée dans les

2 heures suivant la fin de la dialyse.

SCHINABERGER, MANN, GINN, MATTER et coll. ont pratiqué des épurations par hémodialyse lipidique chez 8 malades intoxiqués par des doses de 7 à 30 g. Ils signalent 2 guérisons, 2 décès.

Les observations intéressantes rapportées par SHINABERGER sont les suivantes :

- 1°) - femme de 41 ans, ayant ingéré 12,5 g
 - Vue à la 14ème heure en coma profond.
 - Taux sanguin : 3,9 mg / 100 ml
 - Hémodialyse lipidique de 4 h
 - Taux sanguin : 1,9 mg/100 ml en fin d'épuration
 - Réveil en moins de 24 heures
 - Lipide utilisé : huile de soja
- 2°) - Femme de 24 ans, enceinte de 5 mois, ayant ingéré 7,5 g
 - Vue 2 heures après en coma profond et collapsus
 - Hémodialyse lipidique à la 5ème heure durant 9 heures
 - Réveil dans les 48 heures, sans complication, accouchement normal à terme
 - Lipide utilisé : huile de soja.
- 3°) - Femme de 24 ans, dose ingérée 12,5 g
 - Vue à la 24ème heure de l'intoxication en état de coma dépassé
 - Hémodialyse lipidique à la 28ème heure et pendant 16 heures
 - récupération d'une ventilation spontanée et d'un bon état hémodynamique mais évolution vers un état de décortication.
 - liquide utilisé : huile de soja.

KING et coll. relatent le cas suivant :

- Homme de 35 ans, ayant ingéré 5,50 g
- Vu à la 6ème heure en coma de profondeur moyenné et un bon état général.
- Taux sanguins à l'entrée : 2,93 mg/100 ml
- Détérioration clinique, collapsus dans les heures suivantes.
- Hémodialyse lipidique à la 12ème heure pendant 4h.30.

-Taux sanguins observés lors de l'épuration :

- après 1 h.1/2 : 2,3 mg/100 ml
- après 3 h.1/2 : 1,8 mg/100 ml
- enfin : 1,0 mg/100 ml

- Réveil au bout de 3h.30 d'épuration

Les bilans biologiques pratiqués avant, pendant, et après l'épuration n'ont pas révélé d'anomalies pour les électrolytes, l'urée, la créatinine, l'hématocrite, la numération globulaire, formule sanguine, la calcémie, la phosphorémie, les gaz du sang, les lipides totaux.

Les auteurs ont utilisé l'appareil figuré à la page suivante. Le prix d'une séance est estimée à 762 dollars, chiffre modérément élevé par rapport à une ou plusieurs séances d'hémodialyse aqueuse, aux Etats-Unis.

d - Comparaison avec les autres techniques.-

Cette technique d'épuration a été utilisée dans les intoxications par Sécobarbital, amobarbital, paraldéhyde, méthylprylon, éthynamate, triflupérazine et camphre.

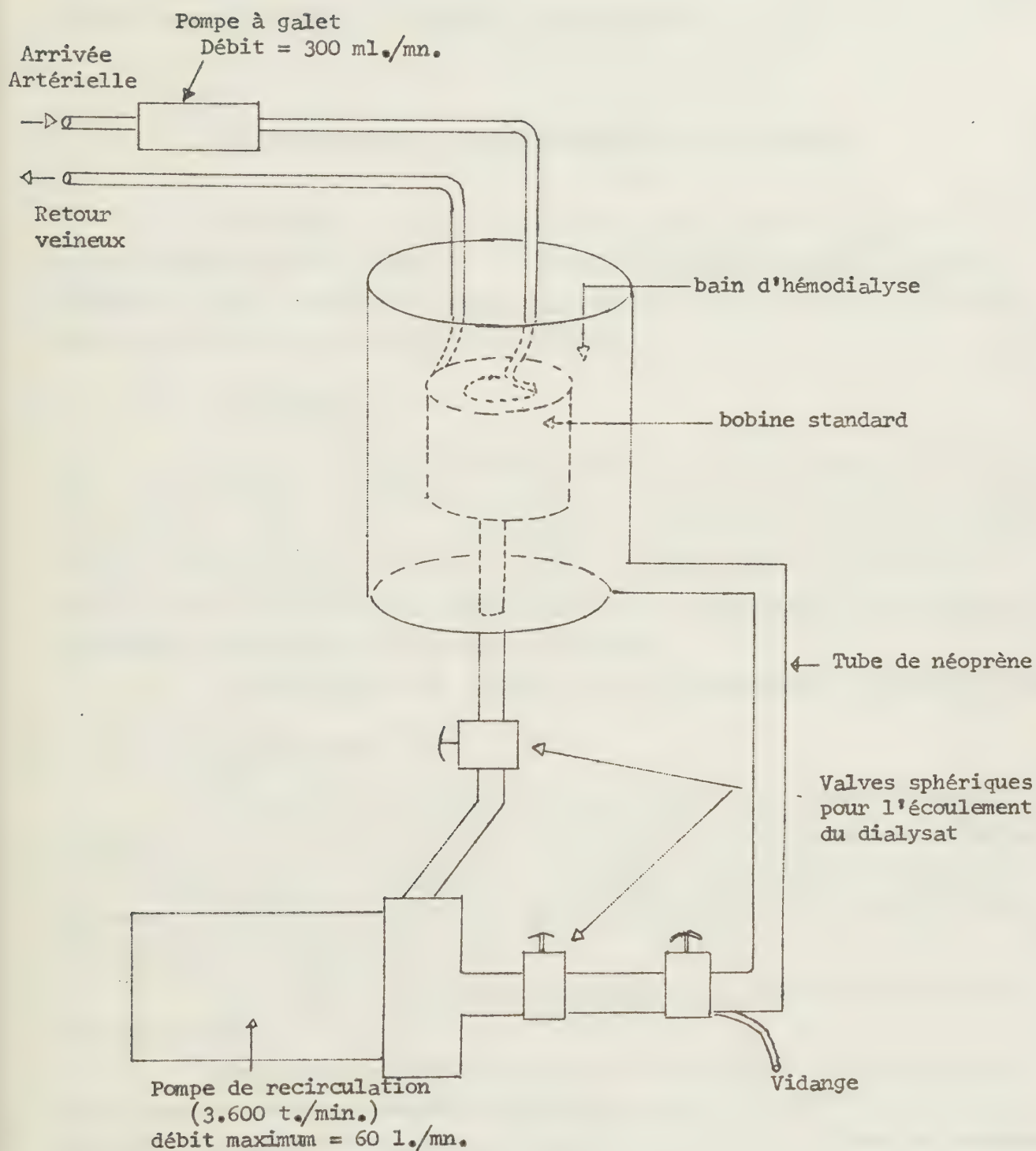
La dialyse péritonéale lipidique n'a pas été essayée à notre connaissance en clinique humaine.

Les cas cités prouvent l'inocuité, la simplicité, le coût relativement modeste de la méthode aux yeux des auteurs américains.

Son indication a été portée sur des tableaux graves, après délais allant de la 5ème à la 30ème heure, pour des doses en règle supérieure à 10 g et des taux sanguins supérieurs à 3 mg/100 ml. Pour la majorité des cas, les auteurs citent un réveil rapide.

Cependant, si ce mode d'épuration apparaît comme une méthode de choix quelques réserves sont à faire :

- les auteurs anglo-saxons sont tous très discrets dans leurs publications sur des conditions ventilatoires du malade et sur l'indication de ventilation contrôlée.



Appareil d'Hémodialyse lipidique
à recirculation

- Comme tout procédé thérapeutique nouvellement introduit, certaines données sont inconnues et limiteront son indication aux cas les plus graves.

4) L'hémo-perfusion en circulation extra-corporelle.

Le principe, le but, les méthodes, l'application expérimentale et les résultats ont été publiés par DE MYTTENAERE, MAHER et SCHEINER dès 1968. YATZIDIS et Coll. auparavant avaient déjà étudié cette technique en 1964. Son application clinique ne nous est pas connue.

a.- Méthode

- En circulation extra-corporelle, on fait passer grâce à un circuit artério-veineux, le sang de l'animal sur une colonne épurative de charbon activé dont le poids va de 25 à 200 grammes. Des substances comme la créatinine, l'urée, l'acide urique, les acides organiques peuvent être ainsi absorbées à partir du sang. Des éléments figurés dans le sang, notamment les plaquettes, sont constamment effondrés après une telle épuration.

Le glutéthimide est absorbé à un taux considérable sur charbon activé.

b.- Technique

Les auteurs ont utilisé du sang humain, à 37°, à pH 7,40 après saturation de 1 litre de sang par 500 mg de glutéthimide, le débit étant 250 ml/mn. Le taux sanguin passe de 45mg/100 ml à 8 mg/100 ml en 2 minutes, puis baisse lentement en 16 minutes jusqu'à être voisin d'un chiffre nul. (comme le montre le graphique de la page suivante).

Les auteurs dans les mêmes conditions ont pratiqué une épuration par hémodialyse.

Les auteurs ont aussi pratiqué in vivo sur des chiens anesthésiés des épurations extra-corporelles sur charbon activé. Les doses administrées furent les suivantes : 750mg/kg., 500 mg/kg et 350 mg/kg. L'épuration pratiquée sur circuit artério-veineux, avec mesure des taux sanguins artériels et veineux. La colonne épurative contient 200 g de charbon activé.

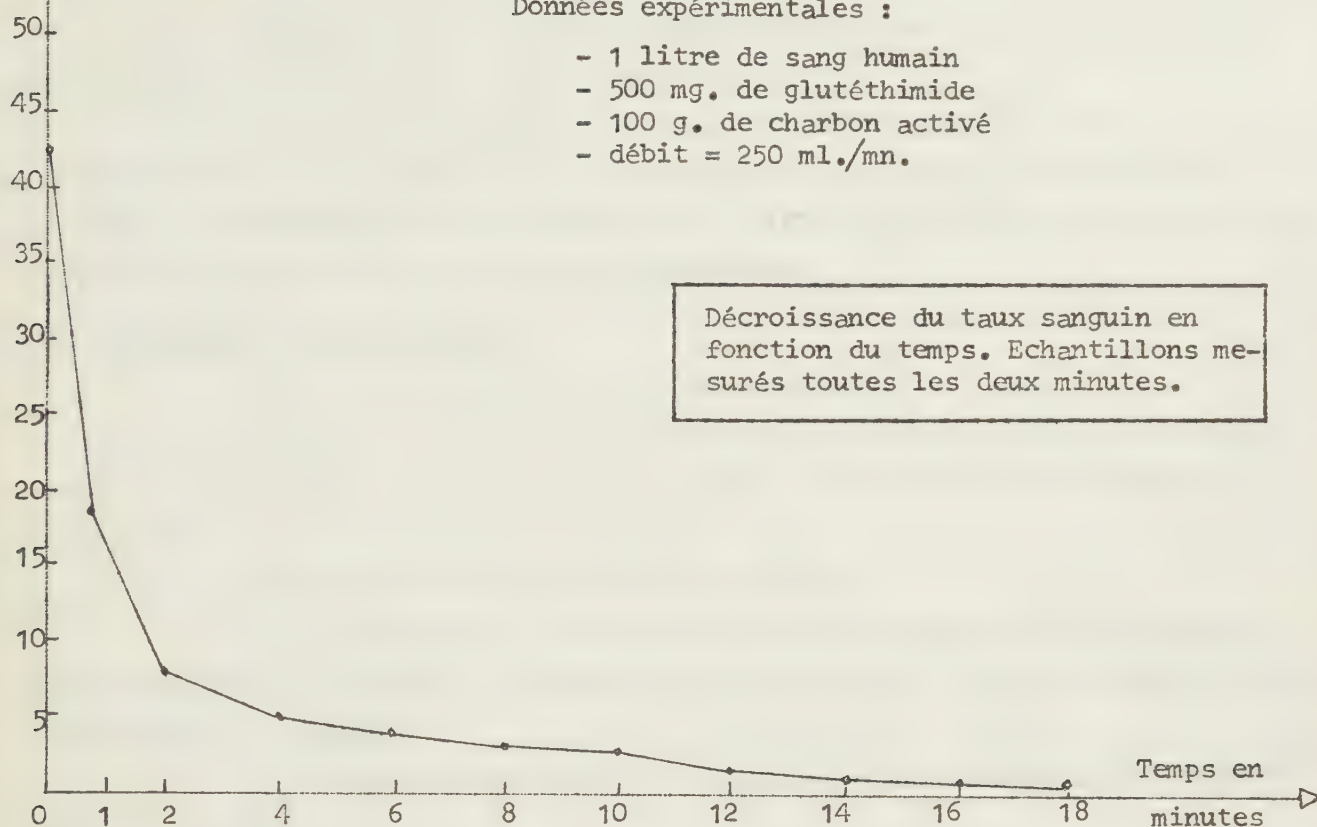
Taux sanguin de
Glutéthimide en
mg./100 ml.

Adsorption de Glutéthimide in vitro à partir de
sang humain traversant le charbon activé

Données expérimentales :

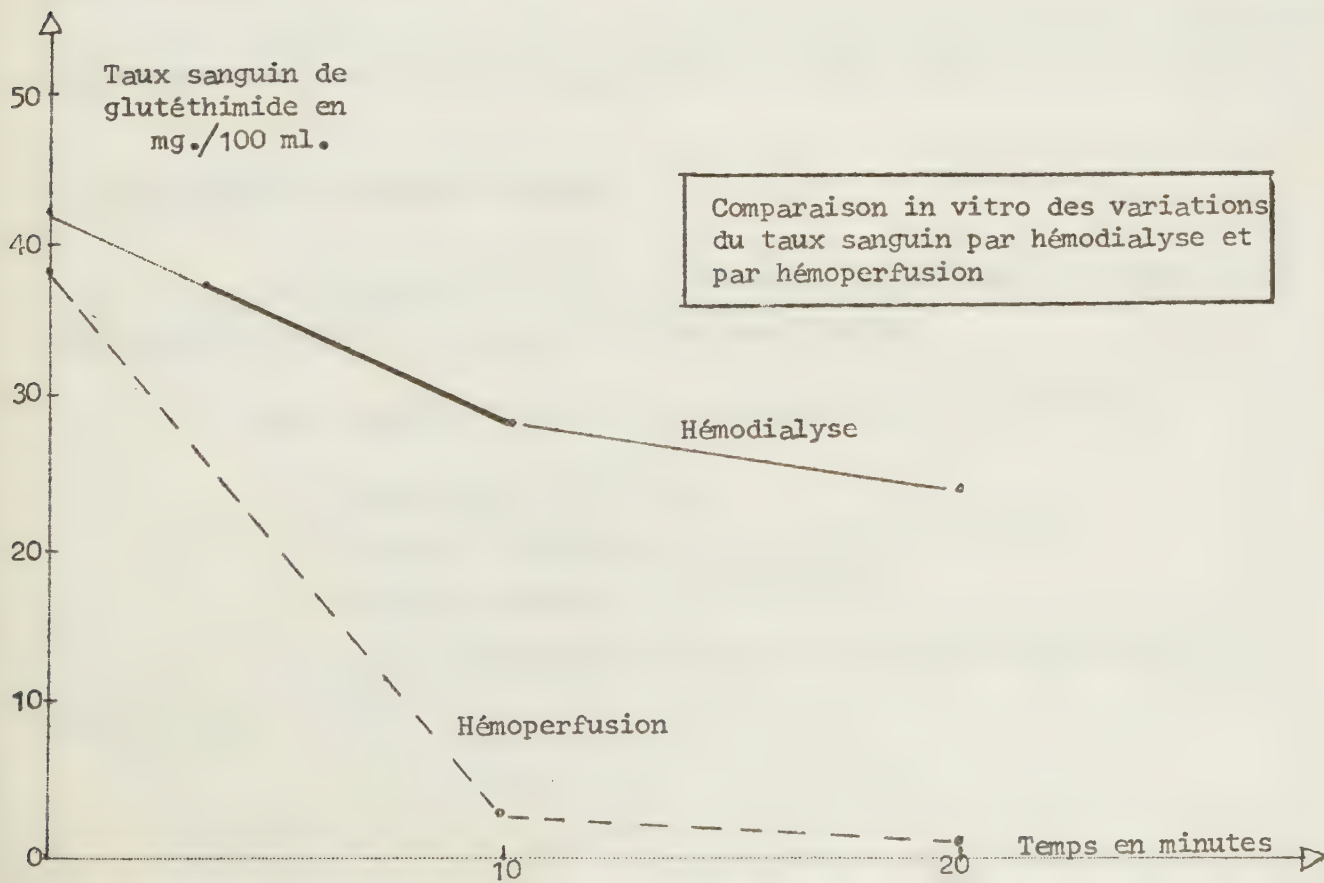
- 1 litre de sang humain
- 500 mg. de glutéthimide
- 100 g. de charbon activé
- débit = 250 ml./mn.

Décroissance du taux sanguin en
fonction du temps. Echantillons me-
surés toutes les deux minutes.



Taux sanguin de
glutéthimide en
mg./100 ml.

Comparaison in vitro des variations
du taux sanguin par hémodialyse et
par hémoperfusion



c.- Résultats expérimentaux

Dans l'expérimentation sur un litre de sang humain, la décroissance du taux est impressionnante dans les deux premières minutes, puis relativement lente pour leur temps 8 fois plus long.

Dans l'expérimentation in vivo, les taux sanguins vont de 5, à 12,4 mg/100 ml, le débit oscille de 90 ml/mn à 180 ml/mn, les clearances d'épuration s'échelonnent respectivement de 84 ml/mn à 144 ml/mn, avec des chiffres plus importantes en début qu'en fin d'épuration.

d.- Application thérapeutique

Elle ne nous est pas connue actuellement.

Cependant, YATZIDIS et collaborateurs auraient pratiqué de telles épurations en clinique humaine. Nous n'avons pas retrouvé de publications s'y rapportant.

Plusieurs réserves peuvent être faites :

- Les clearances d'épuration sont effectivement impressionnantes, mais pour des taux sanguins également impressionnants, ce qui est rarement réalisé en clinique humaine.

- l'altération des éléments figurés du sang est à noter et retrouvée sur chaque animal.

- Des auteurs suédois ont rapporté qu'après vérification systématique on retrouve des particules microscopiques de charbon dans beaucoup de tissus.

- DISCUSSION DES METHODES PROPOSEES

- DE MYTTENAERE, MAHER et SCHOENFELD ont pratiqué une triple épuration lors d'une intoxication par 14 g de Glutéthimide.

Les clearances d'épurations obtenues étant les suivantes :

- Hémodialyse = 109 ml/mn
- Dialyse péritonéale = 12,3 ml/mn à 17,2 ml/mn
- Diurèse osmotique : 4 à 18 ml/mn

La variation du taux sanguin est indiquée sur le graphique de la page suivante .

CHAZAN et COHEN, dès 1968, critiquaient l'indication large de l'hémodialyse que beaucoup d'auteurs pratiquaient.

Dans leur étude de 39 intoxications légères moyennes et graves, 5 malades ont été hémodialysés; deux décès sont signalés dans leur série, et ce, parmi les cinq malades hémodialysés.

Les taux sanguins observés ont déjà été cités plus haut.

Les variations du taux sanguin chez les malades épurés et non épurés ne révélaient d'écart important, ayant une valeur significative.

Ces auteurs d'autre part, attribuent au taux plasmatique qu'une importance relative.

La controverse existe semble-t-il aux Etats-Unis.

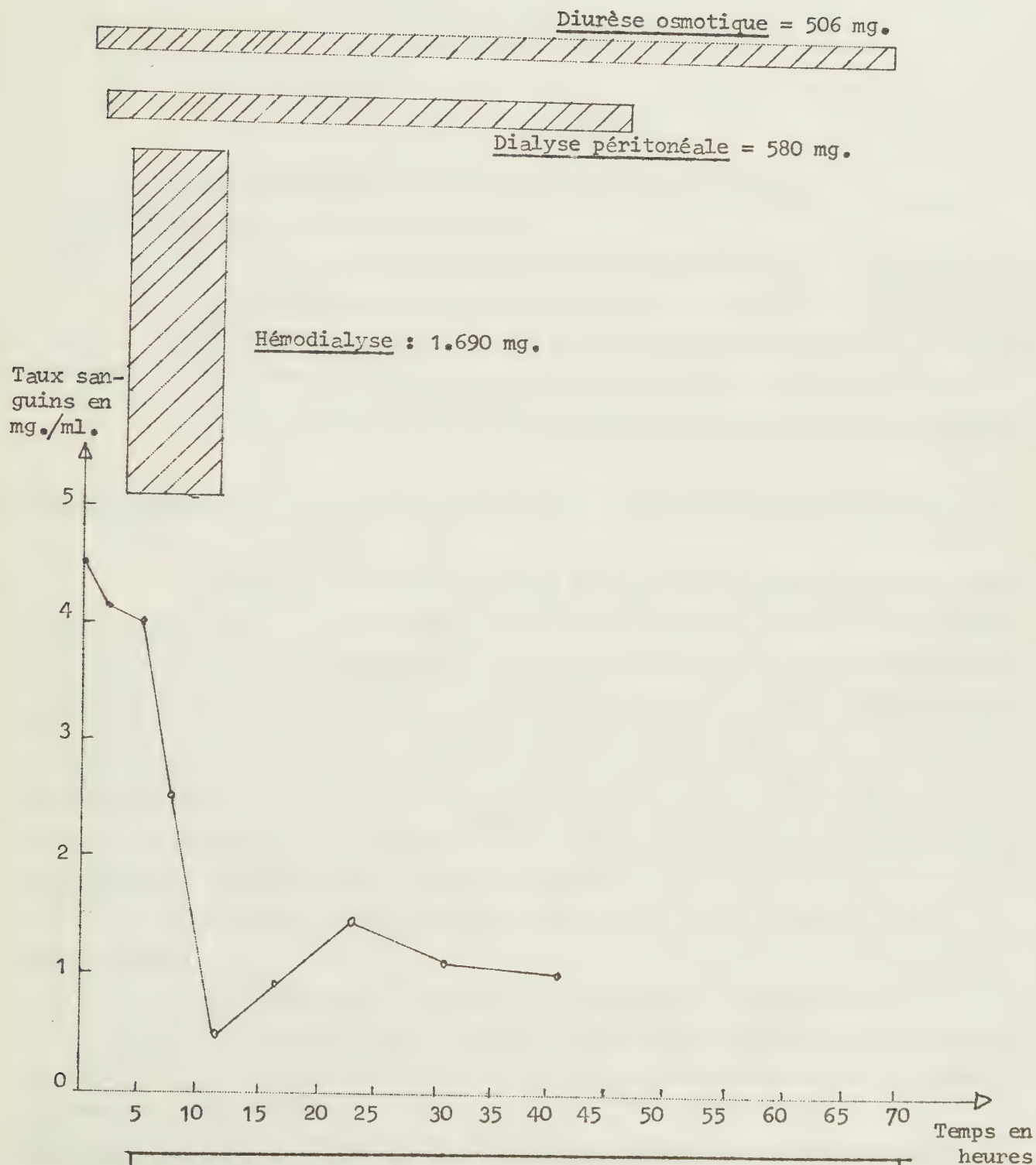
En Grande-Bretagne, LINTON a pratiqué des diurèses osmotiques induites par diurétiques.

En France, l'indication d'épuration extra-rénale par hémodialyse est rare, voire exceptionnelle chez les comas toxiques médicamenteux. La dialyse péritonéale est par contre d'utilisation plus fréquente, du fait de la simplicité de son installation, de sa relative facilité de surveillance, de la possibilité qu'elle offre de corriger de graves désordres hydro-électrolytiques de manière aussi efficace en 24 heures qu'en 8 heures d'hémodialyse. Elle peut être pratiquée dans tous les Centres de Réanimation.

Elle est utilisable chez l'enfant intoxiqué par un produit dialysable.

Enfin, pour notre part, la thérapeutique classique nous semble de loin la moins agressive et celle qui a permis d'abaisser de manière importante la mortalité dans les intoxications aiguës. Elle repose sur deux principes simples :

- La ventilation contrôlée
- La diurèse osmotique.



Variations du taux sanguin en glutéthimide
lors d'une triple épuration par diurèse osmotique,
dialyse péritonéale et hémodialyse (d'après DE MYTTENAERE,

C O N C L U S I O N S

Nous nous sommes proposés dans notre étude d'analyser 40 dossiers d'intoxication aiguë par le Glutéthimide.

Les malades traités ont été hospitalisés au Secteur de Réanimation de la Clinique Toxicologique de notre Maître, Monsieur le Professeur GAULTIER.

Depuis dix ans, les modalités thérapeutiques ont évolué et l'intoxication pose des problèmes différents et moins graves qu'elle n'en posait alors.

Au terme de notre étude, nous pouvons dégager plusieurs conclusions.

I.- Le médicament

Il s'agit d'un hypnotique, dosé à 250 mg par comprimé, de prescription facile, pour lequel il peut exister parfois un phénomène d'addiction lors d'un traitement au long cours. Il présente plusieurs avantages sur les barbituriques; un état de sommeil voisin de celui qu'ils induisent, pas d'effet "Hang over" au réveil, une action sédative et tranquillisante à doses filées. Il est dénué d'effet dépresseur sur la fonction respiratoire. Par contre, il possède des effets anticholinergiques, qui lors d'un surdosage, même faible, peuvent induire une sécheresse des muqueuses, une mydriase avec troubles de l'acuité visuelle, un état d'agitation et d'obnubilation, une atonie vésicale.

Son élimination rénale est beaucoup plus longue que celle des barbituriques.

Il ne possède pas d'action tératogène sur le fœtus humain.

Sa prescription, pour un dosage de 250 mg par comprimé est une sécurité par rapport à la présentation de 500 mg existant aux Etats-Unis où la consommation est beaucoup plus importante.

II.- Lors d'une intoxication aiguë, le pronostic dépend de plusieurs éléments.

1.- La dose ingérée : Les intoxications inférieures à 2 gr., isolées,

sont en règles minimales; celles comprises entre 2,5 gr et 10 gr sont moyennes ou profondes. Au-delà de 10 g il s'agit d'une intoxication grave. Pour les auteurs anglo-saxons, un test plus fidèle et avec raison, est représenté par le taux sanguin circulant : pour un taux inférieur à 2mg/100 ml dans le plasma, il s'agit d'une intoxication en général bénigne. Entre 2 mg/100 ml et 6 mg/100 ml, on est en présence d'une intoxication moyenne ou grave. Au-delà de ces chiffres, le surdosage est toujours grave, le risque vital est en jeu.

En fait, ces notions sont susceptibles de grandes variations, et ne sont pas des critères fidèles de la gravité d'une intoxication. A cet égard, seules les variations des taux sanguins et urinaires pendant des intervalles de temps constants et l'impression clinique sont des éléments plus précieux.

2.- L'association de plusieurs toxiques, alcool, barbituriques rapides, Méprobamate, antidépresseurs, Phénothiazines, pour ne citer que les plus fréquents, est un facteur de gravité supplémentaire, la méconnaissance de l'ingestion associée d'autres poisons rend plus difficile la thérapeutique de l'intoxication.

3.- Le délai écoulé entre l'ingestion du toxique et le début de la thérapeutique est un élément dont nous considérerons les deux possibilités suivantes :

- soit l'intoxiqué est découvert relativement tôt. C'est le cas heureusement le plus fréquent. La qualité et la rapidité du transfert en service spécialisé vont alors devenir un élément fondamental pour l'avenir de ces malades. La prise en charge de l'intoxiqué par un service de transport entraîné à la surveillance et au traitement de ce type de malade a transformé le pronostic de l'intoxication.

- soit l'intoxiqué est découvert tardivement et les risques d'évolution péjorative sont d'autant plus grands que le délai entre l'heure de l'ingestion et celle de la thérapeutique est plus important.

4.- Le terrain grèvera de manière non négligeable l'évolution. Le pronostic sera différent selon que le terrain sera sain ou préalablement altéré.

III.- L'intoxication moyenne isolée réalise typiquement un tableau de coma calme avec mydriase, diminution voire abolition des réflexes ostéotendineux, absence de signes pyramidaux, hypotonie. Les auteurs Anglo-saxons ont toutefois rapporté des observations cliniques faisant évoquer un oedème cérébral, avec cliniquement hypertonie, crises convulsives, signes pyramidaux.

A cet état neurologique, il est associé à la majorité des cas un état respiratoire et circulatoire satisfaisant.

L'intoxication grave peut-être le résultat de l'évolution d'une intoxication moyenne, laissée sans thérapeutique adaptée, ou de sa découverte trop tardive.

Dans la grande majorité des cas, on est en présence d'une dose ingérée supérieure à 10 g, et pour les Auteurs Anglo-saxons, d'un taux plasmatique égal ou supérieure à 3 mg/100 ml, parfois moins.

Elle se traduit par un tableau de coma profond stade III-IV ou de stade IV, avec détresse respiratoire et circulatoire, aboutissant rapidement à un état de choc en l'absence de thérapeutique immédiate.

Cliniquement on constate un coma profond, avec mydriase bi-latérale, hypotonie globale, hypoventilation alvéolaire, chute tensionnelle, oligurie, hypothermie, escarres débutantes.

Biologiquement, on peut observer une acidose respiratoire ou mixte, une deshydratation extra-cellulaire ou globale. La numération globulaire et formule sanguine révèlent le plus souvent, une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, élément en fait fréquent dans tout coma toxique grave.

En l'absence de thérapeutique appropriée, l'exitus peut survenir. Dans ce tableau grave, il semble que l'on puisse rencontrer une complication spécifique, longtemps décrite dans cette intoxication : l'apnée consécutive ou non à un spasme de la glotte. Dans notre étude, il nous apparaît que cette complication ait été constatée au moins une fois. Cependant les auteurs américains l'ont très souvent décrite, probablement parce qu'ils ont été amenés à voir des intoxications massives, en plus grand nombre.

IV.- La thérapeutique instituée, est pour notre expérience classique, telle qu'elle est codifiée par les écoles scandinave et française. Etablie dans un centre de soins intensifs, elle nous apparaît cependant comme la plus efficace : épuration rénale par diurèse osmotique neutre, assistance respiratoire et prévention de l'encombrement trachéo-bronchique, surveillance de la fonction cardio-circulatoire, de l'élimination urinaire, prévention d'escarres, maintien de l'équilibre acido-basique, hydro-électrolytique, surveillance continue.

Cette thérapeutique nous a permis de constater dans cette série de 40 observations dont 18 graves, l'absence de décès du fait de l'intoxication par elle-même. Les 2 décès observés sont le fait d'un accident vasculaire cérébral

chez une malade réveillée, et d'une lyse du parenchyme pulmonaire par surinfection chez une intoxiquée grave, avec évolution émaillée d'arrêts cardiaques, de troubles métaboliques, de troubles de la coagulation, aboutissant à une cachexie importante. Cette malade avait eu un tracé plat à l'électro-encéphalogramme et avait émergé après un coma de 13 jours.

V.- L'analyse des publications anglo-saxonnes nous amène au point suivant :

L'épuration extra-rénale par dialyse péritonéale ou par hémodialyse est d'un grand secours comme l'ont montré principalement les travaux de MAHER et SCHREINER, DOYLE, BLOOMER, DE MYTTENAERE, les taux d'élimination du glutéthimide sont beaucoup plus importants que ceux obtenus par la seule diurèse osmotique.

Sur ce point notre expérience va dans ce sens, quoique beaucoup plus modeste : la seule dialyse péritonéale pratiquée a effectivement, associée à la diurèse osmotique, provoqué un réveil relativement rapide eu égard à la gravité de l'intoxication et au terrain.

La technique d'épuration par hémodialyse lipidique semble être une thérapeutique de choix pour plusieurs raisons :

- le taux d'élimination est encore augmenté, et les résultats obtenus par SHINABERGER et Collaborateurs, ne sont pas discutables.

- l'installation, le coût relativement modeste, l'extension possible de cette technique d'épuration à l'élimination d'autres toxiques tels barbituriques, phénothiazines, camphre, produits lipidiques non volatiles, la relative simplicité de son fonctionnement, l'inocuité clinique et biologique plaident en sa faveur.

- Cependant elle n'a jamais été essayée en FRANCE, à notre connaissance, en expérimentation animale. Son indication ne semble devoir être portée que pour des intoxications très graves réalisées par l'absorption massive de plusieurs toxiques liposolubles. Elle ne peut être pratiquée qu'en milieu spécialisé après rétablissement de conditions ventilatoires et hémodynamiques satisfaisantes.

Quant à la technique d'hémo-perfusion sur colonne épurative en circulation extra-corporelle, expérimentée par DE MYTTENAERE et Collaborateurs, elle n'a pas encore eu d'applications clinique à notre connaissance.

VI.- L'intoxication au Glutéthimide, actuellement, ne pose plus de problème à un Service de Réanimation. On peut à la lumière de cette série de 40 intoxications considérer qu'elle a le même degré de mortalité que l'intoxication barbiturique, dans un Centre de Soins Intensifs, comme cela est réalisé à la Clinique Toxicologique, c'est-à-dire 2 % ou moins.

Vu le Doyen de la Faculté

Vu, le Président de Thèse

Professeur E. FOURNIER

Professeur M. GAULTIER

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de PARIS

R. M A L L E T

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- BARTHOLEMEW A. A. , Glutethimide intoxication, Medical Journal of Australia, 1968, July 8, 48 , Nb 2, pp 51 - 57
- 2.- BISMUTH C., FREJAVILLE J.P., PEBAY PEYROULA F., et KANFER A., Indications de l'épuration extra-rénale en toxicologie aiguë, Annales de Médecine interne, 1970, décembre, 121, n° 12, pp 1065 - 1072.
- 3.- BONNET H., LAROCHE B., Epilepsie de sevrage au cours d'une intoxication par le glutéthimide chez un toxicomane, Journal de Médecine de Lyon 1958, Juillet, 39 , n° 924, pp. 581 - 587
- 4.- BOURDON R., FEGER J.J., KRIKORIAN A., LINEE P., Recherche et dosage de divers toxiques organiques dans les liquides biologiques, Annales de biologie clinique 1963, mars-avril, 21.
- 5.- CAPLAN H.L., Recovery in severe glutethimide poisoning, Potsgrad Medical Journal, 1967, 43 , 611
- 6.- CERNY J.C., HEWIG K.R., NESBIT R.M., Hemodialysis at the University of Michigan Medical Center, University Michigan Medical Center Journal, 1966, september-october, 32, 5, pp 217-222.
- 7.- CHAMPY - HATEM S., Imidazole et Composés tératogènes de phtalimide, influence des noyaux glutarimide et succinimide, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 1965, 149, 18/19.
- 8.- CHAPMAN A., Les indications de l'hémodialyse dans l'insuffisance rénale aiguë et les intoxications, la Revue de Medecine 1967, Janvier, 8 , 3, pp 119-127.
- 9.- CHAZAN J.A., COHEN J.J., Clinical Spectrum of glutethimide intoxication, hémodialysis reevaluated, J.A.M.A., 1969, May 5, vol. 208, pp 837-839.

- 10.- CHAZAN J.A., GARELLA S., Acute glutethimide intoxication, a prospective study of 70 cases treated without hemodialysis, communication, third Annual Meeting, A.A.C.T., Clinical Toxicology Bulletin, 1970, october 24 - 25 - pp 11 - 12.
- 11.- COIRAULT R., SCHULLER E., PERRIER M., et GUILLARD A., Utilisation en psychiatrie du C 11511, nouvel hypnotique non barbiturique, La Presse Médicale 1956, 26 mai, n° 42, pp 986-988.
- 12.- DAIN D.W., TRAINER T.D., Simultaneous spectrophotometric determination of glutethimide and barbiturates, Clinical Chemistry, 1970, vol. 16, n° 4, pp 318-321.
- 13.- DE MYTTENAERE M. H., MAHER J.F., SCHREINER G. E., Hemoperfusion through a charcoal column for glutethimide poisoning, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 1967, vol.XIII, pp 190 - 199.
- 14.- DE MYTTENAERE M. H., SCHOENFELD L., MAHER J.F., Treatment of glutethimide poisoning, a comparaison of forced diuresis and dialysis, J . A . M . A ., 1968, march, vol.203, n°10, pp 885-887.
- 15.- DOYLE J.F., Glutethimide poisoning, Extra-Corporeal Hemodialysis Therapy in Blood Chemistry Disorders, 1962, pp 211 - 219.
- 16.- DREISBACH R.H. Handbook of Poisoning, Diagnosis and treatment, Lange editor , Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1969, pp 244.
- 17.- EFTHYMIU M.L., PIVA . C., Enquête étiologique au cours d'un coma toxique, la Vie Médicale, 1970, juin, n° 21, pp 3135 - 3138.
- 18.- FOURNIER G., GERVAIS P., Dictionnaire des intoxications, Edition J. Garnier pp 186 - 189.
- 19.- FREJAVILLE J.P., BISMUTH C., CHRISTOFOROV B., et coll., Notions pratiques sur intoxications aiguës sur les médicaments, le Concours Medical n° 7, n° 11, n° 16.

- 20.- FREJAVILLE J.P., GORIN N., GAULTIER M., INTOXICATION aiguës par les amines phénothiaziniques, à propos de 152 observations Annales de Médecine Interne, 1970, décembre, 121, n°12, pp 1057 - 1064.
- 21.- FREY W .G., Acute glutéthimide poisoning managed by peritoneal dialysis, J. Maine, Mod. Ass. 1968, January, 10, 59, 3 - 4.
- 22.- GAULTIER M., BISMUTH C., KANFER A., Epuration extra-rénale en dehors de l'insuffisance rénale, la Revue du Praticien, 1969, Tome XIV, 25 avril, n° 12 bis pp 1359 - 1370.
- 23.- GAULTIER M., FOURNIER E., BISMUTH C., RAPIN J., FREJAVILLE J.P., GLUCKMAN J.C. Les intoxications aiguës par le méprobamate, à propos de 141 cas, Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1968, 119- n° 8, pp 675-705.
- 24.- GAULTIER M., FOURNIER E., FREJAVILLE J.P., NICAISE A.M., BISMUTH C., Diurèse forcée (diurèse osmotique) dans l'intoxication aiguë, Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1968, 119, pp 63-74.
- 25.- GAULTIER M., FOURNIER E., GERVAIS P., EFTHYMIU M.L., SRAER C., BISMUTH C., BODIN F., CHRISTOFOROV B., SICOT C., et FREJAVILLE J.P., Travail du secteur de réanimation de la Clinique toxicologique pendant l'année 1967, Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1968, 119, pp 75-86.
- 26.- GAULTIER M., FOURNIER E., GERVAIS P., FREJAVILLE J.P. et BISMUTH C., Bilan thérapeutique des résultats obtenus dans le traitement d'urgence des intoxications, Communication aux Journées de Réanimation Médico-chirurgicales, Nancy, 1968, 25 - 27 avril.
- 27.- GAULTIER M., FOURNIER E., MELLERIO F., les comas, Etudes cliniques et biologiques, Monographies annuelles de la Société Française de biologie clinique 1966, pp 195 - 220.

- 28.- GAULTIER M., GANEVAL D., GALLIOT M., FREJAVILLE J.P., Intoxications aiguës par les tranquillisants à l'exclusion des Carbamates et des Phénothiazines (124 cas), Annales de Médecine Interne, 1969, NOVEMBRE, n° 11.
- 29.- GAULTIER M., PEBAY-PEYROULA F., BISMUTH C., FREJAVILLE J.P., BRUNIAUX J., L'épuration digestive, rénale et extra-rénale au cours des intoxications barbituriques aiguës, XIème réunion nationale de Toxicologie Clinique, Strasbourg, 1969, Communication.
- 30.- GINN H.E., ANDERSON K.E., MERCIER R.K., STEVENS T.W., and MATTER J.J., J.A.M.A., 1968 january 15, vol.203, pp 230-231.
- 31.- GLUCKMAN J.C., Les intoxications aiguës volontaires par le Méprobamate, Thèse, PARIS, 1968.
- 32.- GOLDBAUM L.R., WILLIAMS M.A., and JOHNSTONE H., Determination and distribution of Doriden, J. Forensic. Sci. 1962, 7, 499.
- 33.- GOLDBAUM L.R., WILLIAMS R.A., KOPANYI J.H., Determination of glutethimide in biological fluids, Analytical Chemistry, 1960, january, vol. 32, n° 1 pp 81 - 84.
- 34.- GOMEZ-LOPEZ A., L'intoxication aiguë par le glutéthimide, à propos de treize observations personnelles, Etude clinique et thérapeutique, Thèse, Paris 1967
- 35.- GOODMAN L.S., and GILMAN A., The Pharmacological Basis of Therapeutics, third Edition, The Mac Millan Compagny, New-York, 1968, Chap. X.
- 36.- GORCEIX A., et POTTER M., Notions pratiques sur les intoxications aiguës par les médicaments, le Concours Médical, 1963, novembre, 26 , 37.
- 37.- GOURJON J., l'électro-encéphalogramme en pathologie, la Revue du Praticien, 1970, Tome XX, n° 25 bis, octobre, pp 3999 - 4004.
- 38.- GRIEVESON P., GORDON J.S., The assay of glutethimide in plasma, Journal of Chromatography, 1969, 44, pp 279 - 283.

- 39.- HARDENBURG H.L., DAY K.L., Extra-corporeal hemodialysis in a 350 - Bed Community Hospital, Journal of Urology 1966, December; 96, pp 978 - 984.
- 40.- HENDERSON L.W., METZ M., WILKINSON J.H., Serum Enzyme Elevation in glutethimide intoxication, British medical journal, 1970, september, 26, 751
- 41.- HICKSON B., CARIDIS D.T., Hemodialysis in glutéthimide poisoning, British Medical Journal, 1969, August, pp 532 - 533.
- 42.- HIRTZ J., les méthodes analytiques dans les recherches sur les métabolismes des médicaments, Monographies de Pharmacie, publiées sous la direction de Mr. Jannot, Masson Editeur, 1968, Chap.XI, pp 175.
- 43.- IBE K., NEUPAUS G., REMMER H., Intoxication aiguë par le Doridène, Internist., 1961 mai, 2, pp 247 - 260.
- 44.- IRVINE R.O.H., LONTGOMMERIE J.Z., SPENCE M., Artificial respiratory, artificial kidney and Noradrenalin in glutethimide intoxication, Mod. J. Australia, 1963, august, 50, n° 7, pp 277-279.
- 45.- JACOB ZINER H., RAYBIN H.W., Glutethimide poisoning, Archives of Pediatrics, 1962 August, 79, pp 302 - 305.
- 46.- KEBERLE H., HOFFMAN K., and BERNHARD K., The Metabolisme of glutethimide, Experientia, 1962, 18, 105.
- 47.- KIER L.C., WHITEHEAD R.W., WHITE W.C., Blood and Urine levels in glutethimide. Intoxication, J.A.M.A., 1958, 166, 15, pp 1861 - 1862
- 48.- KING H.L., DECHERD J.F., NEWTON J.L., SHIRES D.L., BRADLEY K.P., A Clinically efficient and economical lipid dialyzer, Use in Treatment of glutethimide intoxication, J.A.M.A., 1970, january, vol. 211, n° 4, pp 652-653.

- 49.- KURTZ G.G., MICHAEL U.F., MOROSI H.J., VAAMONDE C.A., Hemodialysis during pregnancy, report of a case of glutethimide poisoning complicated by acute renal failure, Archives of Internal Medicine, 1966, July, vol. 118, pp 30 - 32.
- 50.- LING F.A., Glutéthimide addiction, Amer. J. Psychiatry, 1966, september, 123, n° 3, pp 349 - 351.
- 51.- LINTON A.L., Treatment of glutethimide Intoxication, Scottish Medical Journal, 1966, XI, pp 295 - 300.
- 52.- MAC BAY A.J., and KATSAS G.G., Glutéthimide poisoning, a report of four fatal cases, The New England Journal of Medicine, 1957, pp 257 -297.
- 53.- MADDOCK R.K., BLOOMER H.A., Limitation of diurésis and dialysis as treatment for sedative intoxication, Clinical Research, 1968, january, 16, I, 166.
- 54.- MAHER J.F. and SCHREINER G.E., Acute glutethimide intoxication, the use of hemodialysis. Tr. An. Soc. Artif. Inter. Organs. 1961, 7, 100.
- 55.- MAHER J.F., SCHREINER G.E., The dialysis of poisons and drugs, Transactions for American Society for Artificial Internal Organs, 1968, april, vol. 14, pp 440 - 453.
- 56.- MAHER J.F., SCHREINER G.E. and WESTERVELT F.B., Acute glutethimide intoxication, Clinical expérience (22 patients) compared to acute Barbiturate intoxication (63 patients), American Journal of Medicine 1962, July, vol. 33, pp.70 - 82.
- 57.- MALLEIN R., TRAEGER J., VAGNE A., et Mlle. COTTAZ G., Un cas d'intoxication par absorption massive (24, 50 g.) de glutéthimide, Bulletin de travaux de la Société de Pharmacie de Lyon, 1960, 4, pp 53 - 57.
- 58.- MANN J.B., GINN H.E., MATTER B.J., SHINABERGER J.H., Clinical Experience with lipid Dialysate, Clinical Research, 1968, January. 16, 1, 63.

- 59.- MANN J.B., GINN H.E., MATTER B.J., SHINABERGER J.H., Clinical Experience with lipid Dialysate, Clinical Toxicology Bulletin, 1970, septembre 15 - 16. Communication third Annual Meeting, A.A.C.T. Clinical Toxicology Bulletin, 1970. septembre 15 - 16.
- 60 - MARTINDALE., Extra-Pharmacopoeia, Twenty Fifth Edition, R.G. Todd, editor, The Pharmaceutical press. London. 1967, pp 297.
- 61.- MASSON G.M.C., BELAN E., Influence of the liver and the kidney on the duration of anesthesia produced by barbiturates, Anesthesiology, 1945, 6, pp 483 - 491.
- 62.- MATTER B.J., MORGAN R.H., MERCIER R.K., FROST A.B., GINN H.E., Dialysate Eliminates lipid soluble poisons, Medical Tribune, 1968, January 15, 9, 3.
- 63.- MATTHEW., MAC KINTOSH T.F., TOMPSELL J.C., CAMERON J.C., Gastric aspiration and lavage in acute poisoning, British Medical Journal, 1966, 1, pp 1.333 - 1.337.
- 64.- MELLERIO F., Electro-encéphalographie au cours d'intoxications médicamenteuses aiguës, Collection de Médecine légale et de Toxicologie Médicale, 1964, pp 240 - 242.
- 65.- MELVILLE K.I., JORON G.E., and DOUGLAS D., Toxic and depressent effects of alcohol given orally in combination with glutethimide or Secobarbital, Toxic and applied Pharma., 1966, 9, 2, pp 363-375.
- 66.- NICOLAS F., BARON D., DIXNEUF B., ROPINEAU P., Utilisation des méthodes d'épuration extra-rénale dans les intoxications, Cahiers d'anesthésiologie, 1969, novembre, Tome 17, n° 7.
- 67.- NIENHUS L.I., Clinical Peritoneal Dialysis, Archives of Surgery, 1966, october, 93, 4, pp 643 - 653.
- 68.- PAYS M., Toxicologie chimique, Journal de Médecine de Caen, 1966, I, n° 3, pp 170 - 171.
- 69.- PECHON C., Intoxication aiguë par le glutethimide. Thèse, Paris, 1961.

- 70.- PIERING W.F., Glutethimide poisoning, Marquette Medical Review, 1967, 33, 2, pp 43 - 45.
- 71., PHILLIPS W.S., BORTIN M.H., Massive glutethimide Intoxication, Successful treatment with dialysis, Wis-Med. J., 1965, november, 64, XI, pp 440 - 442.
- 72.- REED C.E., BRIGGS M.F., FOOTE C.C., Acute barbiturate Intoxication, a study of 300 cases based on a physiologic system of classification of the severity of the Intoxication. Annals of Internal Medicine, 1962. 37. 290.
- 73., ROCHE L., LEJEUNE E., DESCOTTES J., et GRANDMOTTET P., Sur un cas d'intoxication volontaire par 15 g. de Doridène, Lyon Médical, 1959, 201, 275.
- 74., SCHREINER G.E., The role of Hemodialysis in acute poisoning, Archives of Internal Medicine, 1958, December, 102, 6, pp 896 - 913.
- 75., SCHREINER G.E., BERMAN L.B., KOVACH R.D., BLOOMER H.A., Acute glutethimide poisoning, The use of Bénégride and Hemodialysis, Archives of Internal Medicine, 1958. 101, 5, pp 899 - 911.
- 76., SCHINABERGER J.H., MARTINEZ F.J., OGLAND K., Communication : Clinical application of lipid dialysis, Demonstrate Value, Third International Congress of Nephrology, J.A.M.A., 1966, october 17, vol. 198, n° 3.
- 77., SCHINABERGER J.H., SHEAR L., CLAYTON L.E., BARRY K.G., KNOWLTON M., GOLDBAUM L.R., Dialysis for intoxication with lipid soluble drugs : enhancement of glutethimide extraction with lipid dialysate, Trans. Amer. Soc. Artif. Inter. Organs, 1965. vol. XI, pp 173 - 177.
- 78., SHUBIN H. and WEIL M.H., The mechanism of Shock following suicidal doses of barbiturate, Narcotics and Tranquilizer drugs with observations of the effects of the treatment, American Journal of Medicine, 1965, June, 38, pp 853 - 863.

- 79., TRAEGER J., La place du rein artificiel dans le traitement des intoxications aiguës. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1960. 9, pp 963 - 988.
- 80 - TRAEGER J., FRIES D., BOLOT J.F., POZET M., LAURENT G., Le traitement de certaines intoxications aiguës par l'épuration extrarénale. *Bulletin de Médecine légale et de Toxicologie Médicale*, 1964, 5, pp 353 - 361.
- 81., TUCHMANN-DUPLESSIS., MERCIER., PARROT., Influence de doses croissantes de glutethimide sur la gestation et le développement foetal du lapin, *Séance de la Société de Biologie*, 1963, 157, n° 1.
- 82.- WIDDOP B., Rapid measurement of therapeutic levels of glutethimide in plasma, *Journal of Chromatography*, 1970, 47, pp 485 - 486.

